

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

1941

THÈSE

N°

108

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Suzanne LAMOTTE-BARRILLON

Ex-Interne des Hôpitaux de Paris

Née le 9 Septembre 1912

POLYCORIE GLYCOGÉNIQUE
ET HORMONE HYPOPHYSAIRE GLYCOGÉNOTROPE

Président : M. DEBRÉ, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1940

W. A. R. E. L. A. N. I.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1940

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Suzanne LAMOTTE-BARRILLON

Ex-Interne des Hôpitaux de Paris

Née le 9 Septembre 1912

POLYCORIE GLYCOGÉNIQUE

ET HORMONE HYPOPHYSIAIRE GLYCOGÉNOTROPE

Président : M. DEBRÉ, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1940

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie.....	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR - VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIÈRE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.....	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale.....	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

V. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULÉ		BROCQ	
CATHALA.....		CADENAT.....	
CHABROL		GATELLIER	
CHEVALLIER ...		de GAUDART	
DONZELOT.....		d'ALLAINES...	
DUVOIR.....		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET ..	
HUGUENIN		MOURE	
LAROCHE (G.) ..		QUENU	
LIAN			
MOREAU			
PIÉDELIÈVRE ..			
SÉZARY.....			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES.....	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

108744

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BERNARD Étienne.	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULANGER ...	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD.....	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.
DELARUE.....	Anatomie pathologique.
DELAY.....	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)....	Physique.
DESOILLE	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.
DOGNON.....	Physique.
FEVRE	Pathologie chirurgicale
FUNCK-BRENTANO.	Pathologie chirurgi- cale.
GALLIARD.....	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS	Anatomie pathologique.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.

MM.

GIROUD.....	Histologie.
HAGUENAU.....	Pathologie médicale.
HALPHEN.....	Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOL....	Obstétrique.
LAVIER.....	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimen- tale.
LENÈGRE	Pathologie médicale.
M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
MARCHAL.....	Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL.....	Pathologie chirurgicale.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgi- cale.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH.....	Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ANGLAVE.....	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ...	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER.....	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

A MES PARENTS

A MON MARI

A MA FILLE

A MON GRAND-ONCLE
LE PROFESSEUR HENRI HARTMANN

Membre de l'Académie de Médecine

A LA MÉMOIRE DE MON MAÎTRE

Le plus admiré et le plus aimé, le

DOCTEUR ANDRÉ DEROCQUE

Ex-Interne des Hôpitaux de Paris

Chirurgien des Hôpitaux de Rouen

Professeur à l'École de Médecine

Capitaine, Commandant de batterie au 45^e R. A. D.

Mort au champ d'honneur le 13 juin 1940

D'une grande érudition, d'une intelligence incisive et lumineuse, animateur d'une chirurgie passionnante, il était un éducateur de premier ordre.

L'esprit indépendant, plus jeune que le plus jeune de ses élèves, d'une gaieté entraînante il donnait l'impression d'une force physique et morale inépuisable. Son âme était noble et limpide. Il possédait un sentiment implacable du devoir et une générosité dépassant toutes les bornes.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152004_0079

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ

Membre de l'Académie de Médecine

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE ROUEN

Stage 1931

MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES PETIT

Professeur de Pathologie chirurgicale

MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES LEGRAND (*in memoriam*).

Professeur d'Anatomie

MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ DEROQUE (*in memoriam*).

Chirurgien des Hôpitaux

Externat 1932

MONSIEUR LE DOCTEUR FÉLIX DÉVÉ

Professeur de Clinique médicale

Internat 1933

MONSIEUR LE DOCTEUR TAMBAREAU (*in memoriam*).

Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR P. CERNÉ

Chirurgien des Hôpitaux

A MES CONFÉRENCIERS D'INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR A. DEROQUE (*in memoriam*).

Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR G. POTEZ

Médecin des Hôpitaux

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

Externat

1934. — MONSIEUR LE PROFESSEUR PROUST (*in memoriam*).
Chirurgien de l'Hôpital Laennec

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GEORGES
LARDENNOIS (*in memoriam*).

Chirurgien de l'Hôpital Laennec

1935. — MONSIEUR LE DOCTEUR ÉTIENNE MAY.

Médecin de l'Hôpital Tenon

Internat

1936. — MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ.

Médecin de l'Hôpital Hérold

MONSIEUR LE DOCTEUR BOURDIER.

Ophthalmologiste de l'Hôpital Beaujon

1937. — MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI JANET.

Médecin de l'Hôpital Ambroise Paré

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN TROISIER.

Médecin de l'Hôpital Laennec

1938. — MONSIEUR LE PROFESSEUR P. ABRAMI.

Médecin de l'Hôpital Broussais

1939. — MONSIEUR LE DOCTEUR WEISSEBACH.

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

MADAME LE DOCTEUR BERTRAND-FONTAINE.

Médecin des Hôpitaux

Août 1940. — MONSIEUR LE DOCTEUR BOIDIN.

Médecin de l'Hôpital Bichat

A MES AUTRES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. BARIETY.

MONSIEUR LE DOCTEUR M. LAMY.

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR JULIEN MARIE.

Médecin des Hôpitaux

A MES CONFÉRENCIERS D'INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES HEPP.

Chirurgien des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI BENAERTS (*in memoriam*).

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE SOULIÉ.

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT-ANTOINE SCHWOB.

MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ LICHTWITZ.

I

INTRODUCTION

Nous voulons remercier ici notre Maître le Professeur Robert DEBRÉ qui nous a proposé comme sujet d'étude la polycorie glycogénique et a mis à notre disposition deux cas cliniques qu'il avait suivis depuis plusieurs années. Nous avons pu, par l'observation de ces deux enfants confirmer et compléter les données cliniques et biologiques déjà connues. Ceci nous permet de brosser ici un tableau d'ensemble de la maladie encore assez peu connue en France.

Nous avons ensuite essayé de scruter le problème métabolique nouveau posé par cette maladie, problème passionnant et très instructif puisqu'il met en jeu tous les éléments du métabolisme des hydrates de carbone. La recherche d'un principe glycogénolytique dans le sérum humain nous est apparue rapidement comme l'un des éléments essentiels d'une étude expérimentale. Nous avons demandé au Dr KEPINOV, de l'Institut de Biologie Physicochimique, qui connaissait admirablement la question des perfusions de foie de grenouille par les extraits hypophysaires de nous initier à sa technique. Il a bien voulu nous accueillir pendant un an et demi dans son laboratoire et nous guider de ses conseils. Nous le prions de trouver ici l'expression de notre gratitude.

CONCEPTION DE LA MALADIE

Il s'agit d'une maladie récemment individualisée. C'est par les recherches de plusieurs auteurs, travaillant séparément qu'a pu être précisé l'ensemble du syndrome anatomique, clinique et biologique qui nous intéresse. Les recherches initiales sont celles de PARNASS et WAGNER qui datent de 1921, de SNAPPER et VAN CREVELD (1928), de VON GIERKE et SCHONHEIMER (1929) de Robert DEBRÉ et G. SEMELAIGNE (1930). Sans nous soucier ici d'un strict ordre chronologique nous voudrions surtout montrer que les travaux ont été exécutés dans trois directions fondamentales différentes :

- Études anatomiques,
- Description clinique et recherches biologiques,
- Synthèse nosologique,

et que c'est par la jonction de ces divers groupes d'études que s'est faite l'élaboration du concept de la maladie, comme entité morbide.

I. — Études anatomiques

Il convient d'insister sur les recherches de VON GIERKE. En 1929 cet auteur fit l'autopsie de 2 enfants au sujet desquels on ne possède pas de renseignements cliniques. Il est seulement fait mention de l'existence d'un gros foie découvert, chez le premier malade, à l'âge de 3 mois, paraissant exister chez le second depuis la naissance. A l'autopsie du premier enfant, mort à 8 ans au cours d'un épisode grippal, le foie était très gros, pesait 2.000 grammes (normal 740 gr.) ; son lobe gauche était très volumineux. Les pièces sont fixées dans le formol et examinées 24 heures après la mort. A l'exa-

men histologique, le foie a un aspect uniforme, il n'existe pas de prolifération du tissu conjonctif. Les cellules hépatiques ne sont pas altérées ; elles renferment quelques gouttes de graisse se colorant en rouge par le Soudan ; surtout une gomme iodée, une coloration de Best révèlent la réplétion uniforme des cellules par des gouttes fines de glycogène. C'est un fait d'autant plus remarquable que la cause infectieuse de la mort et le mode de fixation devaient entraîner une chute importante de la charge glycogénique hépatique. Les reins sont aussi augmentés de volume : le droit pèse 120 grammes le gauche 125 grammes (poids normal 70 gr.). Les cellules épithéliales des tubes collecteurs sont bourrées de gouttes de glycogène de grosseurs inégales. Les glandes surrénales sont atrophiées, ainsi que le thymus. Le pancréas est normal.

SCHONHEIMER a dosé le glycogène au niveau du foie et des reins 6 jours après la mort dans des conditions où normalement tout le glycogène devrait être hydrolysé. Fait capital, la diminution de la teneur en glycogène de ces organes était minime. Rien ne permet de conclure par l'étude des cendres, du pouvoir rotatoire du produit d'hydrolyse qu'il s'agit d'un polysaccharide différent du glycogène. SCHONHEIMER pense alors à un défaut de glycogénase hépatique. Le glycogène isolé du foie et des reins est rapidement détruit si on le met au contact de fragments de foie normal. VON GIERKE incline à penser que cet état anormalement stable du glycogène est comparable à celui du glycogène fœtal. Là maladie représente une viciation métabolique congénitale constituée par l'absence totale ou partielle d'un ferment hydrolysant le glycogène. Il s'agirait, suivant son expression, d'« an oder hypo-enzymatose ».

VON GIERKE a pu examiner, à l'Institut de Vienne, les pièces d'un second malade mort à 4 ans et 10 mois d'une pneumonie du lobe supérieur droit avec pleurésie. Le foie pesait 1.850 grammes, sa surface était lisse, sa consistance normale. La technique de Best montra des cellules à protoplasme clair, riches en glycogène. Ce fait a été vérifié par le dosage. La même surcharge a été observée au niveau des cellules épithéliales des tubes contournés du rein.

Il faut insister sur l'intérêt essentiel de ces deux vérifica-

tions anatomiques faites à Vienne par VON GIERKE. Elles apportent la preuve d'une surcharge glycogénique de l'élément noble du tissu hépatique, surcharge persistant après la mort dans des conditions où normalement la fuite glycogénique eût du être marquée et établissent le substratum anatomique de la maladie.

II. — Description clinique. Recherches biologiques

A. — TRAVAUX DE VAN CREVELD

Les résultats obtenus par VON GIERKE permirent à VAN CREVELD de poser un diagnostic de glycogénose chez un enfant qu'il avait déjà présenté avec VAN SNAPPER en 1928 à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris sous le titre « Un cas d'hypoglycémie avec acétonurie ». VAN CREVELD a pu observer un second malade. A l'occasion de ces deux cas, grâce à une longue observation clinique et des études biologiques répétées et fouillées il a décrit les symptômes de la maladie glycogénique et a précisé les troubles métaboliques observés dans l'affection.

Son premier malade est un garçon qu'il a suivi pendant 9 ans, depuis l'âge de 5 ans jusqu'à 16 ans. Peu après la naissance, la mère a constaté l'augmentation de volume de l'abdomen. A 8 mois l'enfant fut hospitalisé. A 1 an 1/2, pour préciser un diagnostic hésitant, une laparotomie exploratrice est faite. Elle montre un très gros foie, ayant l'aspect d'un foie gras. On ne fit pas de biopsie. Durant ses premières années l'enfant présenta des crises de vomissements survenant sans cause précise et durant quelques jours. VAN CREVELD examine l'enfant alors âgé de 5 ans. Il est un peu petit pour son âge, son pannicule adipeux sous cutané est extraordinairement développé, ses organes génitaux petits. Le foie apparaît très augmenté de volume, son bord inférieur descendant jusqu'à l'ombilic. La rate n'est pas perçue, il n'existe pas de signes d'ascite. Un cliché du poignet montre un retard net dans l'ossification des os du carpe. Dans les urines il existe une quantité notable d'acétone, cons-

tamment retrouvée, pas de sucre, pas de pigments biliaires. La glycémie à jeun est basse (de 0,30 à 0,40 gr.). Après surcharge sucrée est observée une courbe biphasique de durée anormale. L'épreuve n'entraîne pas l'apparition de sucre dans les urines, ne réduit qu'incomplètement la cétonurie. Après injection de 1/2 mmgr. d'adrénaline, il ne se produit qu'une très légère élévation de la glycémie, une augmentation dans l'excrétion des corps cétoniques ; la lactacidémie ne s'élève que très légèrement après cette injection. Le malade accuse une sensibilité exagérée lors de l'injection de petites quantités d'insuline. Le glycogène sanguin, dosé par une application de la technique de Pflüger, mise au point par l'auteur paraît élevé (25,43 mmgr. % en glucose). Il existe une quantité normale de diastase amylolytique dans le sang et l'urine. VAN CREVELD étudie l'excrétion des phosphates inorganiques urinaires avant et après l'ingestion de différents sucres ; puis sous les mêmes conditions, les modifications du quotient respiratoire. Enfin il précise *in vitro* le comportement du glycogène du sérum de l'enfant en présence de foie normal sous des conditions expérimentales variables (Cf. physiopathologie). Ces recherches ont apporté de nombreuses données pour la compréhension de la maladie. VAN CREVELD a suivi régulièrement ce malade. A 12 ans la glycémie à jeun de l'enfant est moins basse, la cétose a presque disparu, les dimensions du foie sont un peu moindres, les autres modifications pathologiques persistent. L'enfant a 17 ans en 1939 ; il mesure 1 m. 56, pèse 55 kilos, présente toujours une adiposité nette et un retard du développement sexuel.

La 2^e observation de VAN CREVELD concerne une fillette examinée pour la première fois en 1932 à l'âge de 3 ans et suivie depuis lors. A 6 mois sur une photographie on pouvait reconnaître déjà le volume abusif de l'abdomen. Dès la première année le foie fut trouvé augmenté de volume. A cette époque l'enfant présenta des crises périodiques de vomissements. L'abdomen est distendu, surtout au niveau de la région épigastrique, le foie descend à moins d'un travers de doigt de la crête iliaque droite. Le retard de croissance est net, mais il n'existe pas d'adiposité comme dans le premier

cas. Les urines renferment de l'acétone et de l'acide diacétique, une quantité légère d'urobiline, pas de sucre même lors des épreuves de surcharge, un taux normal de créatine. La glycémie à jeun se tient entre 0,50 et 0,60 gr., sans entraîner aucun signe du complexe hypoglycémique qu'on peut observer dans l'hyperinsulinisme. Les épreuves de surcharge sucrée révèlent l'existence d'une courbe glycémique biphasique de durée anormale. Après une injection d'adrénaline, l'enfant ne présente qu'une très faible élévation de son sucre sanguin (de 0,54 à 0,70 gr. dans une première épreuve, de 0,51 à 0,66 gr. dans une seconde). Le cholestérol du sang est élevé, le taux du glycogène majoré. A 11 ans l'enfant est en bon état physique. L'ossification a progressé au niveau du poignet ; mais les dimensions du foie restent à peu près les mêmes, le syndrome biologique est toujours identique sauf une majoration de la glycémie à jeun.

Par cette longue et minutieuse recherche VAN CREVELD a isolé les traits de la maladie : hépatomégalie considérable, isolée, évoluant dès la prime enfance, retard statural, adiposité d'allure spéciale et persistance d'un excellent état général. Il a précisé les recherches biologiques qui extériorisent la viciation métabolique :

- 1. Présence d'une hypoglycémie et de cétose à jeun.
- 2. Absence d'hyperglycémie adrénalinique.
- 3. Courbes glycémiques lors de surcharge de profil anormal et de durée longue.
- 4. Activité diastasique vis-à-vis de l'amidon normale dans le sang et l'urine.
- 5. Majoration du taux du glycogène sanguin.
- 6. Absence de signes biologiques d'insuffisance hépatique.

B. — AUTRES OBSERVATIONS

1. *Observations antérieures.* — Les études des deux auteurs précédents ont permis d'identifier une entité anatomo-clinique solide. La lecture de certaines observations antérieures, présentées sous des diagnostics divers, rangées souvent dans le cadre assez diffus de l'infantilisme hépatique

de LEREBoullet, permet de penser qu'elles entrent dans le secteur nosologique qui nous intéresse.

En 1921, J. K. PARNASS et R. W. WAGNER ont examiné un cas fort particulier. C'est un enfant qui depuis son enfance a un très gros foie. Il existe une très forte hypoglycémie à jeun avec acétonurie. L'injection d'adrénaline n'augmente pas la teneur en sucre du sang. Les auteurs voient qu'ils sont en présence d'une maladie nouvelle, suggèrent l'hypothèse de modification dans la réserve glycogénique hépatique. Ce cas devait évoluer vers un diabète de type commun à l'âge de 16 ans. Nous verrons comment, d'après nous, il faut l'interpréter.

En 1923, WOSTER DROUGHT publia une observation concernant une fillette de 13 ans. Elle présentait un gros foie ferme, isolé, une cétonurie importante sans glycosurie et aucun signe d'insuffisance hépatique. L'auteur suggéra la possibilité d'un trouble métabolique constitutionnel dans lequel le foie était principalement intéressé. En 1935, il put, grâce à des épreuves biologiques, porter un diagnostic de glycogénose.

Le cas rapporté par PFAUNDLER en 1926, pourrait aussi être rattaché à la maladie glycogénique. GOTTCHE en 1927 publia, sous le diagnostic d'infantilisme hépatique, l'observation d'un garçon âgé de 7 ans qui présentait depuis la naissance un gros foie ferme et lisse et un dysfonctionnement hépatique des plus discrets.

Ultérieurement, BELLINGHAM SMITH et O'FLYNN ont décrit un cas assez instructif. Il s'agit d'un garçon qui présentait une augmentation de volume de l'abdomen notée à l'âge de 1 an 3 mois. Le lobe gauche de son foie fut pris pour la rate, et une ponction faite à ce niveau montra l'existence de grandes cellules claires qu'on crut spléniques. Le diagnostic porté fut alors celui de maladie de Gaucher et en 1931 le cas publié comme tel. L'autopsie faite en décembre 1931 montra l'absence de grosse rate et un très gros foie. Malgré le manque de glycogène sur les coupes du foie, peut être lié à l'emploi fixateur inadéquat, VAN CREVELD qui a examiné ces coupes, penche, en raison de la morphologie des cellules hépatiques, vers un diagnostic de glycogénose. L'observation fut d'ailleurs

publiée à nouveau en 1933 sous le titre « Hépatomégalie familiale de pathogénie discutable ».

2. *Observations ultérieures.* — Dans les années qui suivirent les travaux de VON GIERKE et de VAN CREVELD de nombreux auteurs précisèrent certains points cliniques, anatomiques et physiopathologiques.

Au point de vue clinique, les auteurs insistèrent sur les formes où la surcharge glycogénique n'était pas strictement localisée au foie mais atteignait d'autres organes. PUTSCHAR d'Amsterdam en 1932 puis BISCHOFF chez un nourrisson de 4 mois, décrivirent une forme cardio-hépatique. FABER en 1935, KRAKOWER en 1936 une association néphro-hépatomégaly. WILDER en 1935 put constater sur un cliché la coexistence d'un très gros foie et d'une hypertrophie patente du rein droit. Purent au maximum être isolées des formes où l'atteinte hépatique semble absente et qui cliniquement se présentent comme des cardiomégaly pures. Nous ne pensons pas qu'il faille intégrer ces dernières sans réserves dans le cadre de la maladie glycogénique (Cf. Parentés morbides).

Les études histologiques complètes au cours des autopsies ont permis de découvrir des surcharges beaucoup plus diffuses que ne le laissait souvent suspecter la clinique. C'est ainsi qu'UNSHLM et KIMMELSTIEL en 1932 purent mettre en évidence chez un enfant, outre l'atteinte hépatique et rénale, la présence d'une quantité importante de glycogène dans le sarcolemme de nombreux muscles striés : au niveau du quadriceps, de la langue ; les méninges, les corps cellulaires des cellules cérébrales contenaient en abondance le polysaccharide. POMPE, HUMPHREYS et KATO (1934) confirment la localisation sur le muscle squelettique ; elle ne peut être découverte que par l'étude histologique.

L'école Allemande a d'autre part étudié, de façon extensive, le comportement du glycogène stocké, reprenant et complétant les premières recherches de SCHONHEIMER faites sur les malades de VON GIERKE. UNSHLM ne trouve pas de baisse notable du glycogène hépatique chez son malade 7 jours après la mort (de 14,29 % à 13,67 %). Le glycogène de cet enfant est hydrolysable si on le met en présence d'un

broyat de foie normal. BIEDERMANN et HERTZ (1934), confirment ces données. SCHALL (1932) ; HARNAPP (1936) publient de nouvelles observations. Ces auteurs trouvent en règle un pouvoir diastasique amylolytique normal dans le sang de ces malades, une excrétion souvent accrue de cette enzyme dans l'urine.

Depuis 1935, le nombre des cas de glycogénoses, publiés, surtout dans la littérature anglo-saxonne, est très important. Les études métaboliques sont de valeur inégale, les confirmations anatomiques inconstantes. Nous ne résumerons pas ces observations qui n'apportent, en dehors d'hypothèses parfois intéressantes, souvent gratuites, pas de fait capital pour la compréhension générale de l'affection. Elles permettent cependant de préciser des nuances cliniques et évolutives et nous serviront pour tracer la symptomatologie. Par leur nombre même elles viennent confirmer l'autonomie de la maladie. Parmi ces auteurs nous citerons : SOLOMON et ANDERSON (1933) ; ELLIS (1933-34-35) ; Alice KING (1934) ; HOLMESA, COURT et BRAY (1934) ; RAUH et ZELSON (1934) ; LINDSAY, ROSS et WIGGLESWORTH (1935) ; WILDER (1935) ; NAISH et GUMPERT (1936) ; ERBEN et KUSTER (1936) ; LINNEWEH (1936) ; ESSER et SCHEIDEGGER (1937) ; KATOO (1937) ; SIEGMUND (1939) ; NEUTEBOOM (1937).

Ainsi s'est précisé de 1931 jusqu'à maintenant le cadre clinique et la traduction biologique des surcharges glyco-géniques de l'enfant. La somme des données acquises est consignée dans un important mémoire de VAN CREVELD publié en 1939.

III. — Synthèse nosologique

Une place à part doit être faite aux recherches de notre Maître le Professeur Robert DEBRÉ et de son École. Dans une publication datant de 1934, il a insisté avec G. SEMELAIGNE et GILBRIN sur l'importance des troubles du métabolisme lipidique au cours des glycogénoses montrant ainsi l'ampleur des perturbations métaboliques. VON GIERKE avait déjà signalé la présence de graisse, à côté du glycogène dans les

viscères de ses deux malades. Quelques chiffres de cholestérol sanguin élevés avaient été rapportés. Mais il est important de noter l'augmentation de toutes les fractions lipidiques sanguines chez ces malades. Les examens ultérieurs de HUMPHREYS et KATO, de KRAKOWER, de BISCHOFF, de RAUH et ZELSON, de BEUMER et LOESCHKE sont venus corroborer pleinement les propositions énoncées.

D'autre part, le Professeur DEBRÉ, reprenant une observation qu'il publia en 1930 avec SEMELAIGNE, concernant une stéatose hépatique chez un nourrisson a montré l'existence possible d'une surcharge lipidique, survenant en dehors de toute cause toxique et infectieuse, au niveau de la cellule hépatique. Les faits vus par BJORUM et KOHN, par GRENET, LEVANT et MOURUT peuvent être rattachés à ce type de surcharge. Les observations de KRAMER (1934) confirment la réalité de ces stéatoses. C'est sur la ressemblance indéniable entre l'allure clinique et certains traits biologiques de ces deux groupes de maladies que notre Maître a proposé de ranger ces surcharges lipidiques et glycogéniques de l'enfant sous le vocable de « polycories » (1). Ce terme ne présume ni du viscère spécialement intéressé, ni du métabolite électivement stocké. Il pose des problèmes métaboliques nouveaux et ouvre un chapitre neuf dans l'étude des hépatomégalies.

Parmi ses observations de polycorie notre Maître nous a confié deux cas de glycogénose. C'est donc sur ce type clinique qu'a porté notre étude. Nous avons pu suivre pendant 5 ans ces enfants. Durant ce laps de temps nous avons étudié leurs troubles métaboliques et abordé à cette occasion quelques points généraux concernant le métabolisme des hydrates de carbone.

(1) Le mot de polycorie est formé de πολύ beaucoup et de κόρη satiété, rassasiement. On peut en faire dériver l'adjectif polycorique.

OBSERVATION I

Jacques BEU, enfant unique est âgé de 13 ans. Il est né le 1^{er} juin 1927. Ses parents ne présentent aucun signe clinique, ni sérologique de syphilis ; ils sont bien portants. Il n'existe entre eux aucune consanguinité. La grossesse fut normale, l'accouchement survint spontanément à son terme. Durant les premières semaines la croissance fut régulière : aucun fait pathologique ne retint l'attention de la mère, la prise de poids fut normale. Cependant après 3 mois l'augmentation exagérée du volume de l'abdomen de ce nourrisson surprend sa mère. Cette tuméfaction se développe insidieusement sans fièvre, sans aucun signe digestif, sans douleur abdominale. A 4 mois surviennent des crises nerveuses débutant par une courte période d'apnée, suivie de cyanose, d'hypertonie généralisée et se terminant par une période résolutive avec flaccidité musculaire totale. Ces épisodes sont assez espacés, un par mois environ. Certaines crises ont été accompagnées de convulsions cloniques. Cependant l'appétit reste normal, le nourrisson est enjoué et avait, dit la mère, « très bonne mine ». Les crises nerveuses s'espacent de plus en plus. Un examen des urines fait le 6 décembre 1929 à l'âge de 2 ans 4 mois met en évidence une quantité minime d'albumine 0,107, des traces de sels biliaires, 0,087 gr. d'urobiline, la présence de corps biréfringents et enfin l'existence de 2,231 gr. de corps cétoniques totaux par litre d'urine.

Le 7 février 1931, l'enfant est examiné dans le service du Professeur DEBRÉ, à l'hôpital Hérold.

L'abdomen est distendu par une hépatomégalie considérable ; le foie occupe la moitié de la cavité abdominale en refoulant la masse intestinale en bas et à gauche. Le volume exagéré du foie produit une forte voussure visible de face et

surtout de profil, plus marquée dans la position debout et intéressant surtout la région sus ombilicale. L'hypertrophie hépatique est totale, le lobe gauche occupe une partie de la loge splénique et presque toute la région épigastrique, son bord inférieur presque horizontal passant par l'ombilic. Le lobe droit remplit le flanc droit et une grande partie de la fosse iliaque droite atteignant en bas la crête iliaque. La percussion montre qu'il ne s'agit pas d'un foie abaissé, la limite supérieure passant dans la région mamelonnaire, la surface du foie est absolument lisse, de consistance égale, plus ferme qu'il n'est normal ; on ne perçoit aucune saillie, aucun sillon. Le bord inférieur est mousse. L'indolence à la palpation est complète. La rate n'est pas augmentée de volume, il n'y a pas de circulation collatérale, pas de signes d'hypertension portale, pas la moindre trace d'ascite, pas d'ictère. Les urines et les selles sont de coloration normale.

Les troubles de la morphologie frappent par ailleurs d'emblée : la face est joufflue, ronde, les joues sont pleines, le nez, la bouche paraissent par contraste petits, le cou est épais, la graisse dessine un double menton. Le thorax est court recouvert d'un abondant pannicule adipeux. De véritables bourrelets graisseux s'observent à la nuque, dans les régions mammaires, au-dessus des hanches, dans la région sus pubienne. Si l'allure générale évoque un syndrome adiposogénital, les organes génitaux sont suffisamment développés. En contraste avec les dépôts adipeux importants de la partie supérieure du corps, les fesses sont maigres, la graisse sous-cutanée y est peu abondante et les membres sont grêles.

Les masses musculaires participent aux troubles de la trophicité générale. Dans la région fessière elles sont peu développées et molles à la palpation. La contraction volontaire des muscles fessiers de l'enfant met encore mieux en évidence cette hypotrophie musculaire. Le quadriceps et les muscles de la loge postérieure de la cuisse, les muscles du mollet sont peu développés et ne forment pas de masses importantes et dures lorsque l'enfant les contracte. Cette hypotrophie musculaire explique les troubles de la marche que présente l'enfant. Il est maladroit et tombe très facilement en avant lorsqu'il heurte un obstacle aussi minime

soit-il. L'examen neurologique ne révèle pourtant ni trouble de l'équilibre ni modifications des réflexes. Un très léger retard intellectuel peut être noté.

Les appareils cardiovasculaire et respiratoire sont normaux cliniquement et sous écran. A cette époque est pratiqué un examen du fond d'œil, des réactions sérologiques, qui donnent des résultats normaux. La cuti réaction est négative. Un examen des urines montre par litre la présence de 0 gr. 198 de corps cétoniques et 0,081 d'urobiline.

Du 7 février 1931 au 20 octobre 1933 le tableau clinique reste identique. Les troubles de la croissance durant cette période sont évidents. En 1933, à l'âge de 6 ans, l'enfant mesure 90 centimètres ; il a donc à peine la taille d'un enfant de 3 ans et n'a grandi en trois années que de 3 centimètres. Le poids s'il est faible pour l'âge est proportionné à la taille. L'enfant pèse 16 kilos.

Durant ces 3 années, des examens chimiques répétés ont permis de préciser le syndrome biologique qui accompagne ces symptômes cliniques si particuliers. Les examens ont dû être fractionnés et espacés car l'enfant n'a pu être hospitalisé, d'autre part sa famille habite la province. L'étude du métabolisme des glucides a montré que la glycémie à jeun se tenait toujours autour de 1 gramme. Après ingestion de 30 grammes de glucose la glycémie monte jusqu'à un chiffre qu'il est impossible de préciser car l'enfant s'est montré très indocile ; elle ne revient à la normale que 4 heures après l'ingestion sans qu'il y ait de phase d'hypoglycémie. Durant l'épreuve il n'est pas apparu de glycosurie. Une étude de la courbe glycémique après injection d'adrénaline est très difficilement interprétable car, faite sur l'enfant non à jeun, elle ne peut renseigner sur le comportement des réserves glycogéniques intra hépatiques. Le chiffre initial était en effet de 1,40 gr. ; la montée observée relève sans doute de l'absorption antérieure de glucides. Sauf lors d'un examen le 10 octobre 1933 la recherche du sucre dans les urines a toujours donné des résultats négatifs. Par contre les corps cétoniques ont toujours été présents (2,231 — 0,198 — 0,243 gr. par litre). Les troubles portant sur le métabolisme des lipides ont été retrouvés à tous les examens. Le total des lipides sanguins

s'élevait au cours de trois examens pratiqués à quelques semaines d'intervalle aux taux remarquables de 22, 29, 30 gr. par litre. Le taux du cholestérol était également très élevé variant de 6 à 8 grammes par litre. La présence de corps biréfringents dans les urines décelée en 1929 est encore un indice important du trouble lipidique. Le métabolisme des protides ne paraît pas troublé (Protides totaux : 70 gr. Sérine 50 gr., globulines 20 gr. par litre, 3 dosages).

Durant les années 1934-35 l'état est stationnaire. Le volume de l'abdomen est considérable. L'enfant présente toujours des épisodes convulsifs mais très espacés. En 1934 est pratiquée sans incident une amygdalectomie. Le 5 décembre 1935 l'étude de la courbe glycémique après surcharge par 30 gr. de glucose révèle : une hypoglycémie à jeun, une ascension lente, surtout une descente différée des valeurs glycémiques, il n'apparaît pas de sucre dans les urines durant l'épreuve.

Heures	Chiffres de glycémie
0'	0,56
30' après absorption de glucose.....	0,68
60'	0,54
90'	1,30
120'	1
180'	0,90

Le cholestérol est à 2,60 gr.

Nous avons pu suivre cet enfant pendant plusieurs années, observer l'évolution clinique de la maladie et multiplier les recherches biologiques.

Le 23 décembre 1938, l'enfant est âgé de 11 ans et 6 mois. Il mesure 1 m. 24 (moyenne de son âge 1 m. 33) il pèse 30 kg. 650. Sa morphologie est toujours identique (Cf. fig. n° I.).

Le foie est toujours très augmenté de volume, il mesure 20 centimètres sur la ligne mamelonnaire droite, 16 centimètres sur la ligne ombilicale. L'examen sous écran confirme cette hypertrophie. La mère insiste sur le caractère paisible de l'enfant. Il est très affectueux, un peu apathique. Il est très sensible aux moqueries de ses camarades visant son embonpoint mais ne sait que leur répondre et pleure facile-

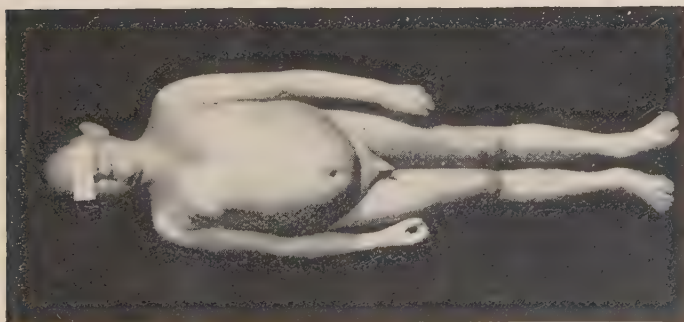


Fig. 1. Beu. J. Le 23 décembre 1938.

ment. Il suit avec une certaine peine les exercices scolaires. Il marque dans son alimentation une préférence frappante pour le pain et les pommes de terre. Dans les urines à jeun, les réactions de Gerhardt et de Legal sont fortement positives. La cétonurie atteint 0,598 gr. par litre. Une épreuve de surcharge par 30 grammes de glucose donne les chiffres suivants : (Cf. fig. 2).

Heures	Chiffres de glycémie
0'	0,94
30' après absorption du glucose	1,60
60'	1,15
105'	0,99
165'	0,92

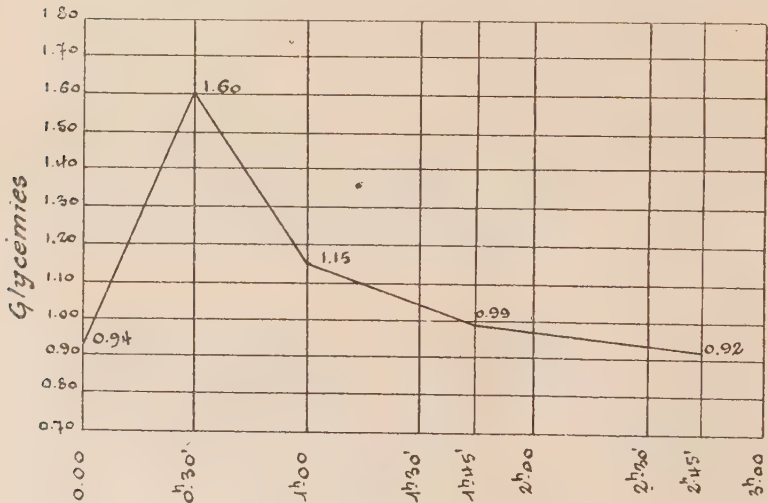


Fig. 2. J. Beu. Hyperglycémie après ingestion de 30 grammes de glucose le 23 décembre 1938.

La flèche hyperglycémique est de 0,66. La durée de la réaction est légèrement prolongée : 140 minutes (normal 105). Les urines ont été recueillies durant l'épreuve : la diminution de la cétonurie passant à 0,322 gr. par litre, sous l'influence de l'ingestion de sucre y apparaît nettement.

Par ailleurs les champs pulmonaires apparaissent normaux à l'examen radiologique. Les bruits du cœur sont réguliers, la tension artérielle est à 10-5. Un orthodiagramme montre que le cœur est de forme générale normale et de petite dimension (1). Les diamètres des cavités sont tous très au-dessous des valeurs moyennes et même minima en fonction du poids et se rapprochent plutôt des valeurs minima correspondant à la taille comme le montre l'examen des chiffres suivants :

	Chez notre malade	N. en fonction du poids		N. en fonction de la taille	
	—	Moy.	Min.	Moy.	Min
<i>Ventricule gauche :</i>					
Corde de l'arc ventriculaire G	4 cm.	6,7	6,1	6,5	5,8
Flèche de cet arc	0,5				
Diamètre longitudinal DG'	8 cm.	10	9,8	9,6	8,7
<i>Ventricule droit :</i>					
Corde du bord supérieur D'G : . .	7,5	8,3	7,2	8 cm.	7,1
<i>Masse ventriculaire :</i>					
Diamètre oblique D'G	6,5	8,8	8,5	8,7	8 cm.

Ceci nous permet d'exclure l'existence d'une cardiomégalie glycogénique associée. Le tracé électrocardiographique est normal.

La radiographie du crâne montre une selle turcique de dessin normal. Un cliché du poignet révèle une ossification du massif carpien normale pour l'âge de l'enfant. La densité osseuse est suffisante ; il n'y a pas d'ostéoporose ni de signes de rachitisme.

L'amylase sanguine et urinaire ont été dosées par la méthode de Wohlgemuth. 1 cc. de l'urine de l'enfant détruit 16 cc. de la solution d'amidon à 1 pour mille ; le même chiffre est obtenu avec le sérum. Le sérum et les urines contiennent donc une quantité normale d'amylase.

L'enfant est soumis au traitement suivant : chaque jour est ordonnée une injection intra musculaire d'une ampoule d'une préparation de lobe antérieur d'hypophyse (préloban Bayer). Le contenu de chaque ampoule, dosée à 25 unités dites de maturation est dissous au moment de l'injection

(1) Les dimensions du cœur ont été appréciées par le Dr MIGNON.

dans 2 cc. de sérum physiologique. La dose totale est fixée à 30 ampoules et le traitement ainsi établi pour un mois. Après les 15 premiers jours on associe l'administration par voie orale d'une solution d'adrénaline au 1/1000 à raison de 30 gouttes par jour réparties en deux prises.

L'enfant est examiné à nouveau le 15 février 1939. Il mesure 1 m. 24, pèse 30 kg. 900. Son foie a toujours un volume considérable. Il mesure 14 cm. sur la ligne mamelonnaire gauche. Le périmètre abdominal, au niveau de l'ombilic atteint 77 centimètres. Une numération globulaire et un pourcentage leucocytaire montrent des chiffres sensiblement normaux :

Globules rouges	3.580.000
Globules blancs	4.800
Poly. neutrophiles	47 %
Poly. Eosinophiles	3 %
Moyens mononucléaires	10 %
Monocytes	17 %
Lymphocytes	23 %

Des prélèvements de sang servent à rechercher le pouvoir glycogénolytique du sérum de l'enfant par l'étude *in vitro*. L'injection de ce sérum à des rats tente de mettre en évidence le manque de principe glycogénolytique selon la technique préconisée par ANSELMINO et HOFFMANN (Cf. exp.). L'examen des urines, outre la présence de corps cétoniques, permet de noter une quantité appréciable d'urobiline et 0,76 gr. de créatinine par litre.

Dans le sang le chiffre des albumines est normal ainsi que le rapport sérine-globuline. La bilirubine est au taux de 9 milligrammes par litre. Le cholestérol est à 1,63 gr. : ce chiffre normal révèle une diminution considérable sur les résultats antérieurs, les lécithines sont très légèrement majorées : 2,40 gr. par litre. Les lipides totaux atteignent 11,50 gr. résultat qui contraste aussi avec les données préalables. Un dosage du glycogène dans le sang suivant la technique proposée par VAN CREVELD révèle la présence de 11,6 mgr. % en glucose, chiffre qui se trouverait dans les limites normales mais dont on ne peut tirer conclusion étant données les marges d'erreur de ces manipulations.

L'injection de 5 unités d'insuline permet d'observer la courbe glycémique suivante (Cf. fig. 3).

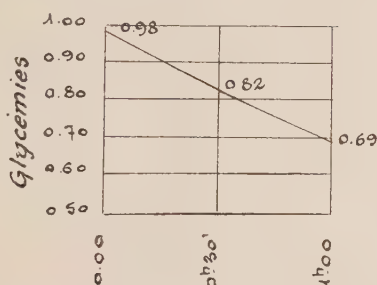


Fig. 3. J. Beu. Hypoglycémie après 5 unités d'insuline le 15 février 1939.

Heures	Chiffres de glycémie
0'	0,98
30' après injection de 5 unités d'insuline	0,82
60'	0,69

L'enfant fatigué, a dû prendre du sucre après le 3^e prélèvement.

Il faut insister sur l'insignifiante montée glycémique après injection de 0,5 mgr. d'adrénaline comme en témoignent les données de l'épreuve consignée ci-contre (Cf. fig. 4).

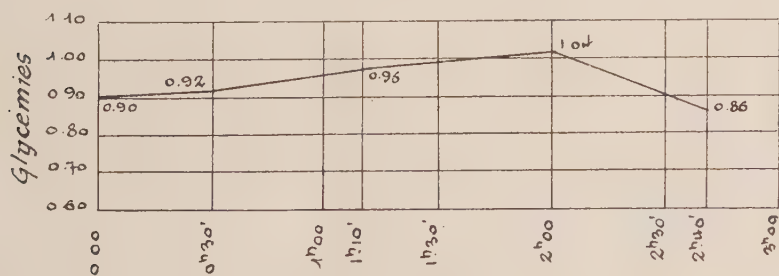


Fig. 4. J. Beu. Hyperglycémie adrénalinique le 16 février 1939.

Heures	Chiffres de glycémie
0'	0,90
30' après injection de 0,5 mgr. d'adrénaline	0,92
70'	0,96
120'	1,04
160'	0,86

La flèche n'est que de 0,14 ; durant l'épreuve il n'existe pas de glycosurie.

Le traitement est poursuivi sur les données déjà fixées. Le 11 mai 1939, l'enfant est examiné à nouveau ; la mère dit avoir l'impression d'une diminution du périmètre abdominal. Mais l'examen ne peut corroborer cette donnée. L'abdomen est toujours distendu, les mensurations donnent des résultats comparables à ceux fournis par les examens antérieurs. Dans le sang l'équilibre chloré est normal (chl. globulaire : 1,56 ; chlore plasmatique 3,19, rapport 0,48) ainsi que la réserve alcaline (46 volumes CO_2). Dans les urines on trouve 0,17 gr. de créatine, 0,51 gr. de créatinine par 24 heures. Les acides organiques urinaires atteignent le chiffre de 805 par 24 heures, le pH du milieu est de 5,8. Toujours est à noter la présence d'acétone. L'injection de 0,5 mgr. d'adrénaline montre l'absence totale de toute action sur la courbe glycémique (Cf. fig. 5).

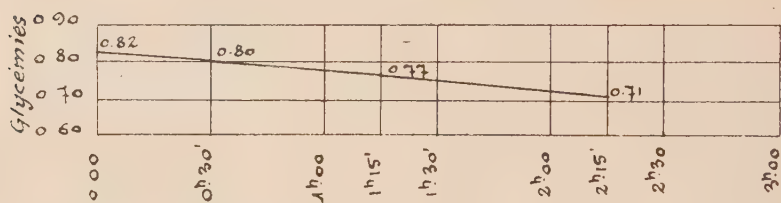


Fig. 5. J. Beu. Hyperglycémie adrénalinique le 11 mai 1939.

Heures	Chiffres de glycémie
0'	0,82
30' grès injection de 0,5 mg. d'adrénaline	0,80
75'	0,77
135'	0,71

La flèche est nulle, au contraire une légère baisse des valeurs glycémiques s'observe. Au cours de l'épreuve il n'apparaît pas de sucre dans les urines.

Il n'existe pas d'hyperglycémie initiale après l'injection de

5 unités d'une insuline qui normalement la provoque (Cf. fig. 6).

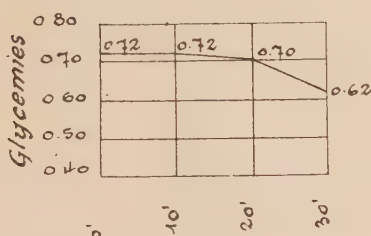


Fig. 6. J. Beu. Hyperglycémie initiale après 5 unités d'insuline le 12 mai 1939.

Heures	Chiffres de glycémie
0'	0,72
10' après injection de 5 unités d'insuline	0,72
20'	0,70
30'	0,62

Le métabolisme basal de l'enfant est à $+ 4 \%$. L'étude du quotient respiratoire, qui dut malheureusement être écourtée, montre son ascension de 0,888 à 0,99, une heure après l'injection de $1/2$ mgr. d'adrénaline. Il apparaît une augmentation des échanges gazeux avec accroissement proportionnellement plus important du rejet de CO^2 .

	CO^2	O^2	Q. R.
Avant adrénaline	1,10	1,20	0,888
10' après injection de $1/2$ mg. d'adrénaline	1,30	1,50	0,828
60' après	1,40	1,40	0,99

Une épreuve de surcharge hydrique semble montrer l'absence d'une forte rétention. A 7 heures du matin la vessie est vidée, puis l'enfant absorbe 400 grammes d'eau. Les urines sont recueillies ensuite toutes les 2 heures. On obtient ainsi à 9 heures 140 cc., à 11 heures 300 cc. En 4 heures, l'enfant a éliminé 440 cc., quantité légèrement supérieure à celle absorbée à jeun. Donc il n'existe pas de rétention importante de l'eau. De 11 à 13 heures la quantité recueillie est de 110 cc.

Jusqu'au lendemain matin 7 heures le total des autres échantillons est de 570 cc. Nous ne pouvons accorder une valeur à ce dernier chiffre, l'enfant laissé sans surveillance chez lui a certainement bu au cours de la journée. L'enfant est soumis à un traitement par une solution de vitamine A (Amunine, solution concentrée) : 10 gouttes par jour, par périodes de 10 jours.

Le 13 mai 1939 est pratiquée une ponction du foie ; elle

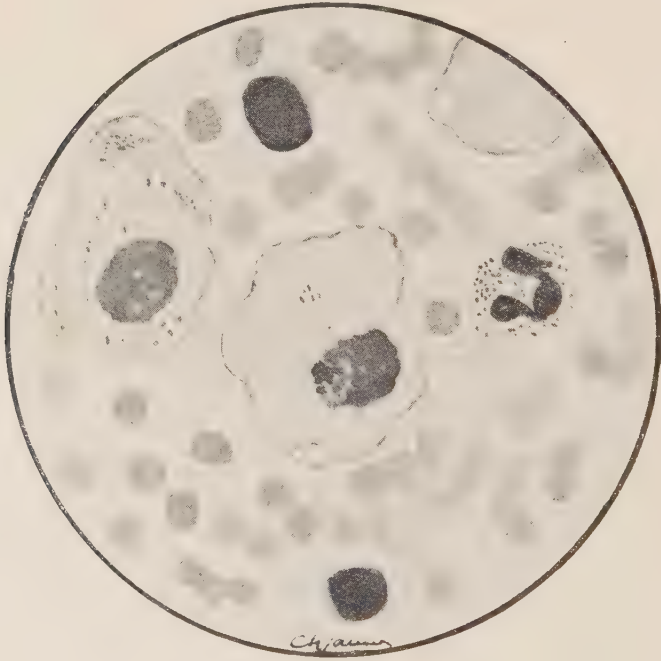


Fig. 7. — J. Beau. Frottis de Foie après ponction montrant les grosses cellules vésiculeuses chargées de glycogène.

est faite à l'aiguille fine, ne provoque aucun incident. Les frottis sont immédiatement fixés dans l'alcool absolu pour permettre la recherche histologique du glycogène. Par les colorations ordinaires on peut trouver des cellules hépatiques bien conservées, entières. Elles apparaissent de forme arrondie, ballonnée ; leur protoplasme est très clair, d'aspect gra-

nité, ses limites sont nettes ; il est troué de fines clartés irrégulières. Malgré la prudence avec laquelle on doit interpréter les aspects histologiques sur ces frottis ces cellules apparaissent anormales, réalisent le type classique de « cellules végétales ». Les techniques appropriées, une gomme iodée montrent que le protoplasme est occupé par du glycogène. Ces cellules apparaissent ainsi alors très foncées, formant des amas d'un brun noirâtre tranchant sur le jaune clair uniforme que donne l'iode dans l'ensemble de la préparation.

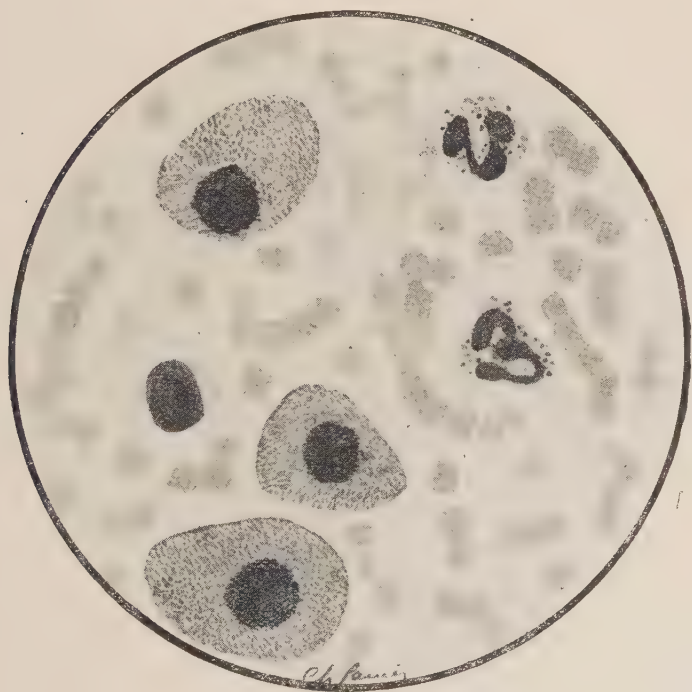


Fig. 8. Frottis de Foie normal après ponction.

Nous avons reproduit à côté du frottis de ce foie, celui d'un foie normal (fig. n° 8) afin de rendre plus évident l'aspect anormal des cellules recueillies.

OBSERVATION II

Nous examinons Irène Ga., le 9 janvier 1939. L'enfant est âgée de 8 ans, elle mesure 1 m. 05 (normal 1 m. 15). Elle pèse 18 kg. 600. Elle présente une distension abdominale importante, surtout nette dans la région épigastrique et qui apparaît très nettement de profil. Cette voussure est due à une importante hépatomégalie. Le foie mesure 18 centimètres sur la ligne mamelonnaire droite, constatation vérifiée sous écran où la hauteur maxima de l'organe en décubitus dorsal est de 16 centimètres. Le bord inférieur est net, précis, sa palpation n'entraîne aucune douleur. La surface hépatique, que peut percevoir la main, est lisse et régulière. Le bord inférieur dessine au niveau de l'ombilic une encoche très marquée. Alors que le lobe droit déborde de 5 centimètres l'horizontale ombilicale, le lobe gauche ne dépasse pas cette ligne. Il n'existe pas de circulation collatérale, aucun signe liquidien, la rate ne paraît pas hypertrophiée. La morphologie de la fillette est normale. On ne retrouve pas l'adiposité à topographie si particulière que présentait notre premier malade. Pourtant les fesses paraissent grêles, les masses musculaires à ce niveau, et au niveau des cuisses, sont molles au palper. La mère signale la fréquence avec laquelle apparaissent de véritables crises de sudation surtout localisées à la tête et au front ; elle insiste sur l'aspect bouffi que présente parfois la face ; à ces moments on peut noter un gain pondéral qui s'efface ensuite lorsque l'œdème disparaît. L'abdomen serait parfois très ballonné et son volume subirait ainsi des variations notables. L'enfant montre dans son alimentation une prédilection pour les pommes de terre, le pain, les mets riches en hydrates de carbone. Sous écran les champs pulmonaires ont une clarté normale (la cuti-réaction est négative).

Sur un cliché du poignet seuls sont nettement développés

les points qui correspondent au trapèze, scaphoïde, grand os. Le point lunaire est réduit aux dimensions d'une tête d'épingle, celui du pisiforme existe seulement à gauche. Le point épiphysaire du cubitus, qui apparaît entre 4 et 5 ans, n'existe pas. Cet aspect du massif carpien correspond à celui normalement observé chez un enfant de 4 ans. Il existe donc un retard d'ossification de 4 années. La densité osseuse est suffisante, on ne peut parler d'ostéoporose : la trabéculatation osseuse est normale, il n'apparaît aucun signe de rachitisme. Une radiographie du crâne montre une selle turcique bien dessinée, assez profonde ; les apophyses clinoides postérieures sont très développées mais il n'existe pas de signes pathologiques à ce niveau.

La tension artérielle est de 10-5 1/2. Le cœur bat régulièrement, paraît de dimensions normales. Un orthodiagramme permet d'ailleurs de préciser les données numériques suivantes :

	Chez notre malade —	Chiffres norm. en fonction poids	
		Moy.	Min.
<i>Ventricule gauche :</i>			
Corde de l'arc ventriculaire GG'.....	5 cm.	7,5	6,5
Flèche de cet arc	1,5		
Diamètre longitudinal DG'	8 cm.	9 cm.	8 cm.
<i>Ventricule droit :</i>			
Corde de l'arc inférieur D'G	7,5	7,5	7,5
<i>Masse ventriculaire :</i>			
Diamètre oblique D'G	6	8,1	7

Ces chiffres permettent d'exclure là aussi la présence d'une cardiomégalie glyco-génique associée. Le tracé électro-cardiographique est normal. Les urines contiennent des corps cétoniques : les réactions de Legal, de Gerhard y sont fortement positives ; elles ne renferment pas de sucre. Dans le sang, le Bordet-Wassermann est négatif. La numération globulaire, le pourcentage leucocytaire donnent des résultats normaux. Une épreuve de surcharge par 20 grammes de glucose permet d'observer la courbe glycémique suivante (Cf. fig. 9).

Heures	Chiffres de glycémie
0'	0,62
30' après absorption de 20 grammes de glucose....	1,63
65'	1,12
110'	0,55
170'	0,48

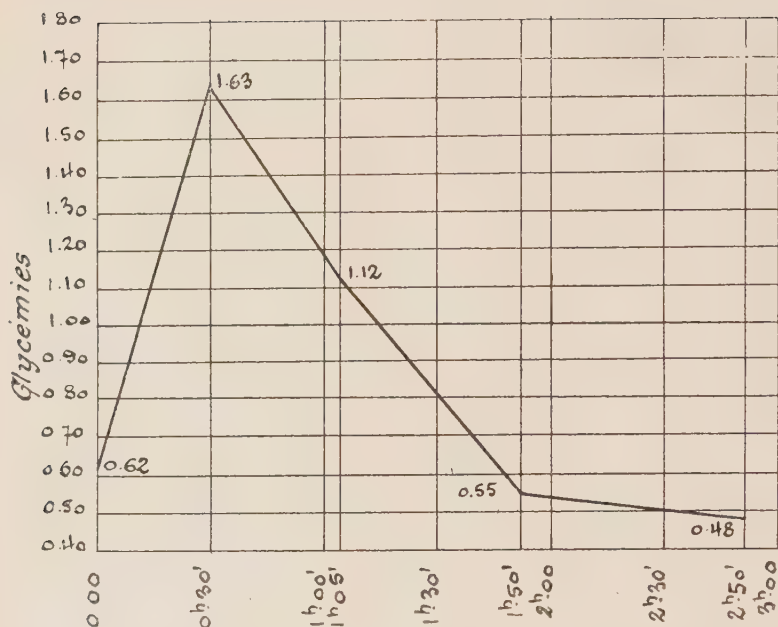


Fig. 9. — I. Ga. Hyperglycémie après absorption de 20 grammes de glucose, le 9 janvier 1939.

La flèche d'hyperglycémie est élevée (1,01), la durée de la réaction est normale (105'), l'aire étendue (0,85 au lieu de 0,35).

Les valeurs glycémiques ne montent que faiblement après injection de 0,4 mgr. d'adrénaline comme le montre le protocole suivant du 9/1/39. (Cf. fig. 10). L'ascension chez le sujet normal étant de 0,50.

Heures	Chiffres de glycémie
0'	0,73
30' après injection de 0,4 mg. d'adrénaline.....	0,81
60'	1,05
100'	0,92
150'	0,82

Le pouls passe de 100 à 116, 30 minutes après cette inje-

tion. Les réactions de Legal et Gerhardt qui étaient négatives à jeun sont positives dans les urines recueillies au cours de l'épreuve ; ces urines ne contiennent toujours pas de sucre.

Le glycogène sanguin est au taux de 16,3 mgr. (normal 10 à 15). Des réserves doivent être faites là aussi sur la précision de ce dosage. L'urée est éliminée au taux de 13,9 pour mille, l'enfant suivant son régime mixte habituel. Nous avons

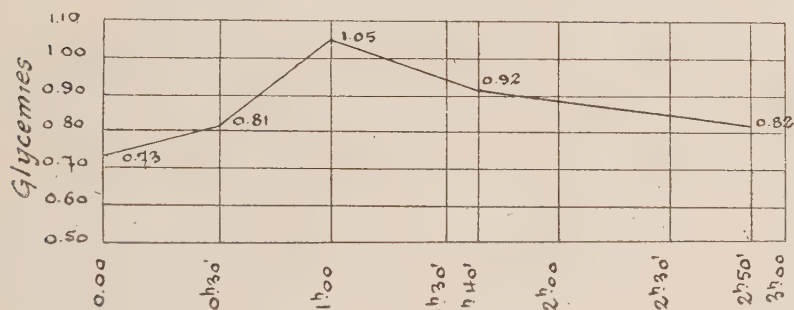


Fig. 10. — I. Ga. Hyperglycémie adrénalinique, le 10 janvier 1939.

recherché la présence de l'amylase dans le sang et les urines de l'enfant suivant la méthode de Wohlgemuth. 1 cc. d'urine digère 4 cc. de la solution d'amidon à 1 pour mille ; 2 heures après un repas 1 cc. digère 16 cc. de la même solution. Les urines d'un témoin adulte prélevées deux heures après un repas normal donnent le résultat suivant : 1 cc. digère 8 cc. de la solution d'amidon. Cette épreuve nous permet de vérifier l'augmentation de l'excrétion de la diastase après un repas, de trouver une élimination plus forte chez notre malade que chez un témoin. 1 cc. du sang de l'enfant prélevé à jeun digère 16 cc. de la solution alors que 1 cc. prélevé chez un témoin n'en détruit que 8 cc.

L'enfant est alors soumis à un traitement identique à celui qui a été proposé à notre premier malade : injection intra musculaire quotidienne d'une ampoule d'une préparation de lobe antérieur d'hypophyse et ingestion de 20 gouttes par jour d'une solution d'adrénaline au 1/1000.

L'enfant est vu à nouveau le 15 mai 1939. Elle mesure

1 m. 07 et pèse 17 kgs 500. Elle a donc en 4 mois grandi de 2 centimètres et a perdu 1 kg. 100. Le foie est toujours très augmenté de volume, les mensurations donnent pourtant des chiffres un peu moins élevés. La mère signale que les crises de sudations et les bouffissures au niveau de la face sont moins importantes. Les urines de l'enfant contiennent toujours des corps cétoniques. Une épreuve d'hyperglycémie provoquée par l'ingestion de 20 grammes de glucose donne les résultats suivants (cf. fig. 11).

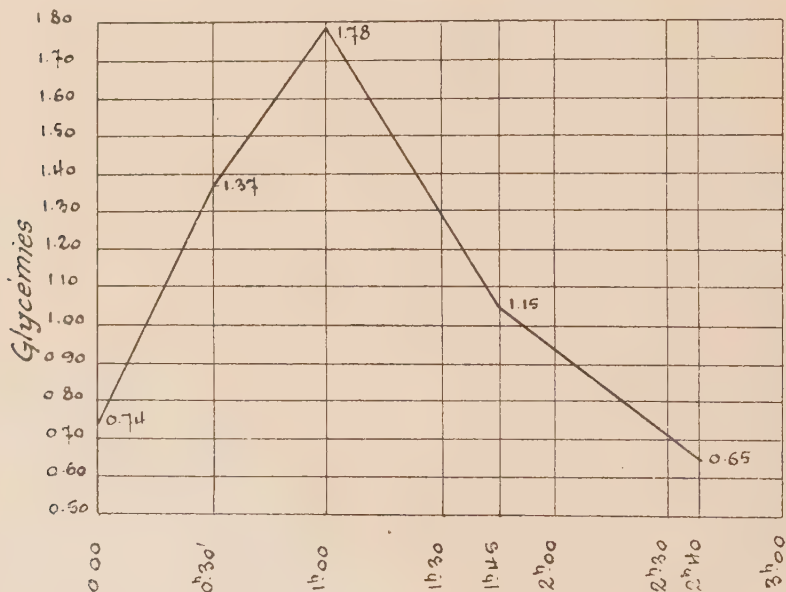


Fig. 11. — I. Ga. Hyperglycémie après absorption de 20 grammes de glucose le 15 mai 1939.

Heures	Chiffres de glycémie
0'	0,74
30' après ingestion de 20 grammes de glucose	1,37
60'	1,78
105'	1,15
160'	0,65

La glycémie à jeun est toujours assez basse ; la flèche est

très élevée (1,04), la durée de réaction allongée (150') et l'aire étendue (1,3). Les résultats sont comparables à ceux obtenus lors de la première épreuve. Durant la surcharge il n'a pas été observé de sucre dans les urines.

L'injection de 0,4 mgr d'adrénaline permet d'observer les valeurs glycémiques suivantes (fig. n° 12).

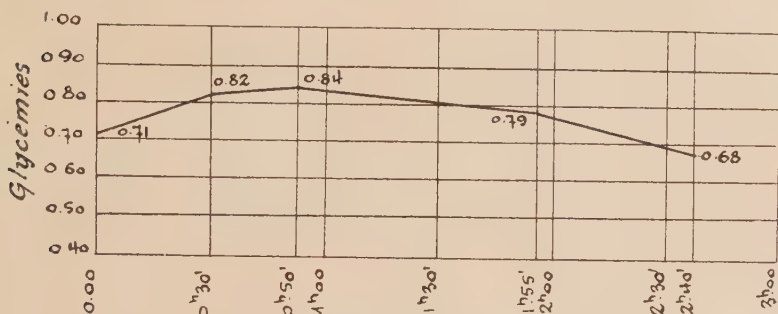


Fig. 12. — I. Ga. Hyperglycémie adrénalinique le 16 mai 1939.

Heures	Chiffres de glycémie
0'	0,71
30' après injection de 0,4 mgr d'adrénaline	0,82
50'	0,84
115'	0,79
160'	0,68

Il faut insister sur l'absence presque totale d'élévation de la glycémie après cette injection : résultat qui confirme et renforce celui obtenu lors de la première expérience. Durant l'épreuve il n'apparaît pas de glycosurie ; le pouls passe de 112 à 118. A cette date un dosage de créatinine dans les urines donne le chiffre de 0,23 gr. par litre.

Nous avons fait une épreuve de dilution hydrique pour rechercher l'existence d'une rétention tissulaire que suggéraient les variations pondérales rapides de l'enfant et la bouffissure fréquente et transitoire de la face signalés par la mère. 250 grammes d'eau ont été absorbés à jeun à 7 heures du matin après que l'enfant ait vidé sa vessie. De 7 à 9 heures la quantité d'urine recueillie atteint 625cc. de 9 à 11 heures

60 cc. Non seulement en 4 heures la totalité de l'eau est excrétée, mais encore l'ingestion produit un important effet diurétique. Les mictions sont ensuite recueillies régulièrement à 15 heures, à 18 heures et à 7 heures le lendemain matin ; la quantité totale atteint 370 cc. lors de ces trois prélèvements. Il ne semble pas exister de troubles importants dans le métabolisme de l'eau. L'obligation dans laquelle nous nous sommes trouvés de faire exécuter cette épreuve au domicile de l'enfant nous interdit toute recherche plus fine sur ce point. Il est institué, comme chez notre premier malade un traitement par la vitamine A (Amunine) :

10 gouttes par jour per os par périodes de 10 jours de la solution concentrée.

En somme chez cet enfant nous avons pu mettre en évidence :

— Un gros foie isolé.

— Des valeurs du sucre du sang à jeun faibles (autour de 0,70 gr.).

— Une cétonurie.

Le degré très faible de la hausse glycémique post-adréralinique.

— Une quantité d'amylase normale dans le sang avec excrétion accrue. Des expériences de perfusion (cf. exp.) nous ont donné des résultats comparables à ceux obtenus chez notre premier malade. La discrétion des troubles de la morphologie et l'allure évolutive clinique nous font penser à une évolution actuelle régressive.

Antécédents. — Cette fillette a été examinée pour la première fois par le Professeur Robert DEBRÉ en 1933 à l'hôpital Hérold alors qu'elle était âgée de 28 mois. Elle mesurait 79 centimètres. L'augmentation de volume de son abdomen était très importante. Le foie descendait à 5 centimètres de la crête iliaque droite ; les fesses étaient très grêles, la nuque, le cou, la face antérieure du thorax matelassés d'importants bourrelets adipeux. Il n'existait aucun signe digestif, aucune douleur abdominale apparente. Il faut noter une fatigabilité rapide dans la station debout. L'examen

neurologique est entièrement négatif, de même que l'enquête clinique concernant les appareils respiratoire et cardiovasculaire. Un examen de sang en mai 1933 révèle une glycémie à jeun de 0,60 ; une hyperlipémie : 18 grammes de lipides totaux et 3 grammes de cholestérol par litre. Dans les urines on trouve 0,60 gr. d'albumine et des corps biréfringents.

Le 7 juillet 1933 de nouveaux dosages montrent dans le sang des protéines atteignant 80,54 grs, réparties en 52,22 grs. de sérine et 29,32 de globuline. La bilirubine est à 7 milligrammes le cholestérol est toujours à 3 grammes, mais les lipides totaux n'atteignent plus que 10 grammes. Le 24 octobre 1933, le cholestérol sanguin atteint 3,60 gr., les lécithines sont à 2 gr., chiffre normal, mais les lipides totaux sont remontés à 17 gr. 42.

Dans les années suivantes, l'enfant est régulièrement suivie. Le 14 octobre 1936 les réactions de Gerhardt et Legal sont très fortement positives dans les urines prélevées à jeun. L'adiposité s'est fortement estompée.

En 1938, à l'âge de 7 ans, Irène Ga. mesure 1 m. 01 (normal 1 m. 10). Le retard de croissance net dès le premier examen persiste. L'enfant n'a pas tendance à le combler et à se rapprocher de la taille moyenne de son âge. L'augmentation pondérale est un peu inférieure à la normale. L'enfant n'a pris que 2 kg. 500 en deux ans. On pourrait en chercher l'explication dans la diminution relative des graisses des couvertures.

L'étude de l'histoire clinique antérieure confirme donc notre opinion en faveur d'une évolution régressive. Un dernier point de grand intérêt reste à mentionner : les données fournies par l'enquête familiale.

Enquête familiale. — Les parents d'Irène Ga. sont bien portants, ne présentent aucun signe ni clinique ni sérologique de syphilis. Irène a un frère Jean. Les parents ont amené ce dernier à la consultation de l'hôpital Hérold en février 1933.

Jean Ga..., lors de cet examen est âgé de 4 ans, c'est

l'aîné de 2 ans. Il mesure à ce moment 96 centimètres ; sa taille est donc sensiblement normale, son foie dépasse de 3 travers de doigt les fausses côtes. La saillie de son abdomen, la répartition anormale des graisses de couverture, les troubles du métabolisme des hydrates de carbone révélés par l'examen biologique permettent de le classer parmi les polycories glycogéniques dont il représente un type net mais atténué. Dans les urine son ne décèle pas, lors d'un examen, de corps cétoniques, mais l'enfant n'était pas à jeun. Sa glycémie à jeun est de 0,65 gr. Après surcharge par 30 grammes de glucose l'augmentation du sucre sanguin est faible et lente, atteignant 1,10 gr. en 90 minutes puis la glycémie diminue lentement pour tomber au-dessous de la normale au bout de 2 h. 1/2 et atteindre 0,50 gr. 4 heures après l'ingestion, restant toujours au-dessous de son point de départ, donc la première phase d'augmentation est faible et lente, la phase d'hypoglycémie seconde très prolongée. Une courbe des valeurs glycémiques après injection d'adrénaline ne peut malheureusement être interprétée correctement. L'enfant n'était pas à jeun au début de l'épreuve, ce qui interdit d'accorder une valeur à cette recherche quant à l'appréciation de l'état du glycogène intra-hépatique. Le glycogène sanguin apparaît élevé : 21,2 mg. % en glucose le 30 septembre 1933. Les protides sanguins, le cholestérol sont normaux, les lipides légèrement majorés (12,75 gr.). La bilirubine est à 9 milligrammes. La calcémie est normale.

Jean Ga., est examiné en 1938 à l'âge de 7 ans. Il mesure 1 m. 13 ; son foie dépasse à peine les fausses côtes, la saillie de son abdomen est modérée, les graisses de couverture n'ont plus de répartition spéciale. Il paraît donc cliniquement guéri. Une courbe de surcharge sucrée faite au cours de cette évolution regressive montre une glycémie à jeun de 0,80 gr. une flèche élevée : Le maximum atteint est 2,40 1 heure après l'ingestion. La courbe s'abaisse ensuite très lentement, 3 heures après le début elle n'a pas rejoint son chiffre de départ.

Cette observation d'un grand intérêt nous a permis

d'assister à l'évolution vers la guérison d'un cas de polycorie glycogénique, évolution qui s'ébauche chez la jeune sœur de ce malade, à l'opposé de ce qui s'observe chez notre premier patient chez lequel la maladie est plus tenace.

ÉTIOLOGIE

La polycorie glycogénique est une maladie congénitale

Ses premiers symptômes apparaissent dès les premières semaines de la vie : parfois c'est dès la naissance que la mère a constaté le gros ventre de l'enfant, comme dans le cas relaté par HARNAPP, le second cas d'UNSHLM, l'observation de FABER. Ailleurs c'est à la sortie de la maternité que l'anomalie est perçue par les parents. D'autres fois ceux-ci moins observateurs, et satisfaits de la prise de poids de l'enfant n'ont pas l'attention attirée par la tuméfaction abdominale avant le 3^e mois, comme dans notre observation ou même au cours des derniers mois de la première année. Mais même dans ces cas l'interrogatoire fait reconnaître à la mère que l'abdomen de l'enfant a toujours été un peu trop volumineux.

La maladie glycogénique ne marque pas de préférence pour l'un des sexes : sur une cinquantaine d'observations publiées qui présentent des garanties de diagnostic suffisantes les nombres de filles et de garçons sont égaux. Il n'existe de même pas de prédominance raciale à noter.

La polycorie glycogénique est une maladie constitutionnelle

Elle ne peut être rattachée à aucune cause infectieuse ou toxique. La syphilis peut être formellement exclue : les parents en étaient indemnes dans la quasi totalité des observations. Seul le père de l'enfant dont LOESCHKE relate l'histoire aurait présenté une syphilis 8 ans avant l'accouchement. Dans ce dernier cas un traitement bismuthique

avait été institué et n'avait pas entravé l'augmentation de volume du foie. Chez les malades eux-mêmes toutes les enquêtes cliniques et sérologiques sont négatives.

Il faut écarter de même de l'étiologie toute cause toxique. Les enfants atteints de polycorie glycogénique ont présenté dans quelques observations un ictère de type catarrhale (obs. d'ELLIS-WARNER), mais ces faits ne dépassent pas l'incidence habituelle de tels épisodes.

— De même aucune carence alimentaire ou vitaminique ne peut être invoquée à la base de l'affection, elle frappe aussi bien les enfants nourris au sein que ceux élevés par un allaitement artificiel. Dans la majorité des cas, les régimes sont complets et harmonieux : parfois devant le développement excessif de l'abdomen, les parents restreignent le régime qu'ils croient trop riche comme dans l'observation de WILDER, mais ces restrictions sont postérieures au début du syndrome dont elles n'entravent d'ailleurs pas l'évolution.

La polycorie glycogénique est parfois familiale

Notre observation 2 concerne un frère et une sœur. UNSHELM a publié le cas de 2 frères atteints de glycogénose. ELLIS a observé cette maladie chez trois enfants d'une même fratrie puis de nouveau chez 2 sœurs. Aussi devant tout cas de polycorie glycogénique doit-on faire un examen systématique des collatéraux afin de découvrir une forme fruste chez un frère ou une sœur du malade. L'interrogatoire recherchera de même l'existence possible d'une hépatomégalie dont la nature pourra être rapprochée de celle du patient examiné, chez les frères ou sœurs qui ont pu mourir d'une maladie intercurrente.

Il n'a pas été permis plus que dans les autres maladies constitutionnelles comme le diabète de découvrir la cause profonde du vice congénital.

— NEUTEBOON a invoqué à l'origine de la maladie un traumatisme obstétrical ; aucun argument ne permet d'étayer cette hypothèse. HARNAPP signale un accouche-

ment très rapide à 8 mois avec un poids de naissance de 2 kg. 1/2. L'observation de FABER concerne un prématuré dont le poids de naissance était de 2 kg. 830. Dans tous les autres cas les circonstances obstétricales étaient normales.

— Quelques auteurs ont insisté sur l'existence d'une consanguinité entre les ascendants. Les parents de l'enfant dans l'observation première de VAN CREVELD étaient cousins ; les grands-mères des malades de UNSHELM étaient cousines, mais ces faits restent inhabituels.

— Notons encore quelques mentions faites à une tendance neuropathique des ascendants, mais là encore rien de précis n'a été signalé.

DESCRIPTION CLINIQUE

Le début de la maladie, nous l'avons dit, remonte aux premières semaines de la vie. Il est si progressif que bien rarement s'offre l'occasion d'un examen aussi précoce. Les parents notent l'augmentation progressive de l'abdomen ; ce symptôme joint à un retard de croissance qui devient plus explicite avec l'âge nous amène ces enfants. Ils ont un aspect si spécial que la description des cas nets rapportés par les auteurs est stéréotypée et qu'il est d'emblée suggestif d'une polycorie. L'enfant est petit, la figure ronde, le ventre est fortement proéminent, les membres inférieurs grêles. Mais avant de nous attarder à la description de ces signes nous décrivons le gros symptôme que découvre aussitôt la main qui se pose sur ce volumineux abdomen et en rend compte : l'hépatomégalie.

1. — Hépatomégalie

Le gros foie constitue le signe clinique essentiel de l'affection. Il est apparu répétons-le très précocement. L'observation de FABER est démonstrative à cet égard : le décès survenu par infection surajoutée à l'âge de 27 jours permit de constater le gros foie. Lorsque le premier examen est plus tardif, ce qui est la règle, l'interrogatoire peut toujours faire préciser par la mère la précocité avec laquelle a été découverte l'augmentation de volume de l'abdomen. C'est dès les premiers mois de la vie, au plus tard au cours de la première année que fut notée la protrusion inusitée, progressive de la circonférence adominale. Cette hépatomégalie rend compte de la voussure importante qui déforme la

partie supérieure de l'abdomen ; elle est notée aisément en examinant l'enfant de profil et debout, elle intéresse surtout la région épigastrique. C'est une tuméfaction arrondie, se terminant au-dessus de la région pubienne (Cf. Fig.). De face, la voussure apparaît le plus souvent symétrique, centrée sur la région ombilicale. Dans quelques cas pourtant elle est plus marquée à droite. La base du thorax est évasée, le rebord costal inférieur projeté en avant. La dépression ombilicale est minime.

La main précise immédiatement la nature de cette très importante tuméfaction. Il s'agit d'un énorme foie qui dans certains cas remplit littéralement la cavité abdominale. La percussion montre qu'il ne s'agit pas d'un foie abaissé ; le bord supérieur atteint dépasse même parfois la région mamelonnaire au niveau du 5^e espace intercostal droit. La palpation permet de préciser le niveau du bord inférieur et de noter l'importance de l'hypertrophie. Ce bord et la partie de la face antérieure accessible apparaissent de consistance ferme ; Il est impossible d'y sentir des irrégularités, des nodosités ; l'ensemble est lisse, régulier. L'examen ne provoque aucune douleur et en mettant l'enfant en confiance et en obtenant le relâchement musculaire il est conduit avec facilité. Il est fréquent, en suivant le bord inférieur du foie, de noter à la partie médiane ou à 4 ou 5 centimètres à gauche de cette ligne une encoche, souvent profonde, marquant la limite entre les lobes. Il en est ainsi dans notre 2^e observation. Parfois ces deux lobes sont relativement mobiles l'un par rapport à l'autre. Le bord inférieur du lobe gauche est mobile disparaît parfois sous le rebord costal. Une telle séparation rend compte d'erreurs de diagnostic, de la fréquence avec laquelle le lobe gauche a été pris pour une grosse rate. En dehors du cas que nous avons déjà mentionné de BELLINGHAM, SMITH, BIEDERMANN, HARNAPP, LOESCHKE rapportent de telles erreurs commises au cours d'examens antérieurs chez leurs malades. Il n'en faut souvent pas plus pour ordonner par un réflexe facile mais abusif un traitement antisypilitique.

Les repères osseux, les mensurations permettent de préciser l'importance de l'hypertrophie hépatique. Elle est le

plus souvent considérable. La partie la plus basse du lobe droit atteint presque la crête iliaque (UNSHLM, LOESCHKE, WILDER, O FL'YNN). L'espace séparant foie et crête iliaque n'admet pas la main chez la fillette âgée de 10 ans dont l'histoire est rapportée par VAN CREVELD. Dans notre observation 1, la hauteur du foie, l'enfant était âgé alors de 11 ans 1/2, atteignait 20 centimètres sur la ligne mamelonnaire droite, 18 centimètres dans notre observation 2 (enfant de 8 ans). La plupart des auteurs consignent des chiffres comparables. Le bord inférieur de l'organe croise la ligne médiane au niveau ou un peu au-dessous de l'ombilic. La hauteur du foie était encore de 16 centimètres sur la ligne médiane dans notre observation I. Le lobe gauche est très nettement perceptible au-dessous du rebord costal gauche et ce n'est qu'à la partie toute latérale de la paroi qu'il se perd sous l'auvent thoracique. La voussure abdominale causée par cette grosse hypertrophie est objectivée par l'importante augmentation du périmètre abdominal signalée par la plupart des auteurs.

Il est des cas d'ailleurs où l'intumescence n'est pas aussi considérable. Le frère de la fillette dont nous rapportons le cas (observation 2) présentait un foie débordant à droite le rebord costal de 5 centimètres. BIEDERMANN et HERTZ notent le même fait chez un de leurs malades. Ces cas correspondent à des formes plus discrètes, exigent pour être authentifiés la présence de traits cliniques concordants, sur tout l'existence de signes biologiques typiques que doivent rechercher des examens répétés et soigneux.

Des radioscopies peuvent confirmer l'hypertrophie hépatique. Nous les avons répétées, sous diverses incidences, chez nos malades. En fait elles ne permettent pas le plus souvent d'apporter des précisions nouvelles aux données cliniques. Elles montrent l'ascension des coupes diaphragmatiques, surtout de la droite, confirment l'absence de grosse rate révèlent parfois la bascule d'un cœur étalé transversalement voire son hypertrophie par surcharge associée. Des laparatomies exploratrices faites surtout lorsque le cadre nosologique n'était pas encore bien délimité pour écarter un diagnostic de tumeur abdominale, ou bien

ensuite par certains auteurs en vue de faire une biopsie, ont montré une hypertrophie diffuse sans tumeur. Le foie est normal de consistance et de couleur.

2. — Hépatomégalie isolée

Aussi, typique, est le fait qu'il s'agit cliniquement d'un gros foie isolé. La rate n'est pas augmentée, on ne peut la palper, son aire de percussion est normale. Il n'y a pas la moindre trace de liquide dans l'abdomen. La paroi abdominale est tendue, mais le plus souvent ne montre pas de circulation collatérale. Si parfois quelques veinules sont visibles dans la partie haute de l'abdomen, elles ne dessinent pas la classique tête de méduse. Cette hépatomégalie ne s'accompagne d'aucun signe biologique traduisant une nette insuffisance hépatique et si quelques ictères sont signalés au cours de l'évolution clinique de la polycorie glycogénique, ces faits ne dépassent pas l'incidence habituelle des ictères communs bénins au cours de l'enfance.

3. — Hépatomégalie chronique

Enfin et c'est là un point essentiel, il s'agit d'une hépatomégalie chronique. Pendant des mois, des années, la tuméfaction hépatique subsiste et si une tendance régressive peut s'observer, c'est sur des années qu'elle s'échelonne (Cf. évolution). Aucune augmentation brutale de volume de l'organe n'est non plus à signaler et, comme le montre en particulier la lecture de nos observations, la longue persistance de l'hypertrophie parenchymateuse est des plus nettes.

4. — État général

Ce qui est aussi très spécial aux glycogénoses hépatiques, c'est l'absence de retentissement sur l'état général. L'hypertrophie s'est développée progressivement au début de la vie ; aucune montée thermique, aucun trouble digestif

sauf dans quelques cas des épisodes de vomissements cycliques, sur la signification desquels nous reviendrons, ne la signalent. Le nourrisson, l'enfant ne présente pas de diarrhée, aucune chute pondérale, au contraire le poids augmente exagérément en raison du développement de l'hépatomégalie. Aucune douleur abdominale n'est extériorisée ; l'appétit subsiste intact. Si une montée thermique survient c'est qu'il est apparu une infection surajoutée. LOESCHKE signale pourtant chez son malade un trouble permanent et discret de la régulation thermique. La température, dit-il, était souvent un peu élevée sans cause connue, sans retentissement sur l'état de nutrition générale sur l'aspect. Ce fait n'a pas été mentionné ailleurs.

5. — Troubles de la morphologie

Une analyse des modifications morphologiques qui frappent souvent d'emblée et rendent compte de l'aspect si particulier des enfants, montre la coexistence et l'intrication en proportions variables de plusieurs ordres de facteurs étiologiques. L'hypotrophie staturale s'accompagne d'un respect des proportions somatiques habituelles ; elles se rapprochent donc de celles qui peuvent accompagner toutes les affections chroniques atteignant, lors de l'époque de la croissance, un viscère important : des nanismes cardiaque, intestinal, rénal. Il faut apporter une restriction dans cette analogie. Jamais au cours des glycogénoses hépatiques n'ont été observés des chiffres aussi aberrants que ceux signalés dans les néphrites interstitielles chroniques de l'enfant, par exemple, et le mot nanisme est trop vigoureux pour désigner les faits qui nous intéressent ici. L'infantilisme hépatique décrit pour la première fois par LEREBoullet n'est pas réalisé dans le sens strict du mot.

Mais il est à côté de l'hépatomégalie chronique deux autres éléments qui viennent entraver le développement statural de ces enfants, transformer souvent l'hypotrophie harmonieuse en véritable dystrophie. Les troubles métaboliques l'hypoglycémie et les conséquences anormales où

elle place la nutrition tissulaire, en particulier musculaire, et à côté d'elle la mobilisation excessive des lipides, rendent compte, pour une part de l'état du tonus musculaire et de l'anomalie de répartition des réserves graisseuses superficielles. Enfin le déséquilibre neuro-endocrinien, qui est certain chez ces enfants vient surajouter sa personnalité dans les détails morphologiques. C'est de l'intrication de ces divers éléments que découle l'aspect si spécial des malades.

A. — HYPOTROPHIE STATURALE

La plupart des auteurs enregistrent dans leurs observations un retard de croissance très net. Si l'on confronte les tailles mentionnées dans les diverses publications et les tableaux fixant les chiffres normaux, on est frappé de la fréquence de cette réduction staturale. Elle a pu être constatée dans les premiers mois de la vie, dès le premier, et le 7^e mois dans les cas rapportés par UNSHELM. Mais souvent elle n'est remarquée que plus tardivement vers 2 ou 3 ans. L'enfant Jacques BEU, dont nous relatons l'histoire (obs. 1) avait à six ans une taille de 90 centimètres (normale 1 m. 08). Son chiffre correspond à celui d'un garçon de trois ans. Ce retard subsista avec le temps ; à 11 ans 1/2 il ne mesure que 1 m. 24 (taille normale 1 m. 40). Irène Ga. présente aussi un retard comparable (obs. 2). Le décalage atteint en général de 3 à 5 ans. L'accroissement statural suit un, développement parallèle mais inférieur à la normale. Ainsi, en règle, le retard ne se comble pas, les enfants ne se rapprochent pas de la taille moyenne de leur âge. Il est pourtant des cas authentiques de glycogénoses où la réduction est minime, même absente. Jean Ga. (obs. 2) rentre dans cette catégorie.

L'explication de ces tailles réduites est donnée par l'étude du squelette.

B. — LE SQUELETTE

Une radiographie du massif carpien objective en effet le retard de croissance en révélant une ossification différée, parfois une apparition chronologique anarchique des points d'ossification, tant au niveau des os du carpe, que du point épiphysaire du radius qui normalement apparaît à un an (UNSHLM, ELLIS, SCHALL). La fillette que nous avons observée (obs. 2) présente un retard d'ossification au niveau de son poignet d'environ 4 ans. Notre premier malade à une ossification carpienne sensiblement normale (obs. 1). Mais le cliché a été tiré à 11 ans 1/2 et il est possible qu'il ait existé un retard antérieur comblé lors de l'examen. VAN CREVELD a vu ce type évolutif chez ses deux malades. Parfois a été constatée la présence de lignes transversales métaphysaires traduisant une croissance irrégulière (ERAKOWER, BIEDERMANN, HERTZ, RAUH et ZELSON). L'accroissement en longueur des os a pu être déduite du déplacement de ces lignes. Histologiquement elles sont caractérisées par la persistance de la trabéculatation osseuse transversale (KRAKOWER).

Plusieurs auteurs mentionnent la gracilité du squelette, la transparence osseuse anormale vue sur les films, un degré de plus et est réalisée une véritable ostéoporose (ESSER et SCHEIDEGGER ; HERTZ). Dans ce dernier cas des fractures du fémur consécutives à de légers traumatismes s'observèrent à trois reprises. Elles consolidèrent dans les délais normaux.

Des aspects radiologiques rattachés directement au rachitisme ont pu être observés : aspect d'ossification irrégulière avec taches claires au niveau du corps du fémur et du tibia, irrégularités de la ligne diaphyso-épiphysaire. UNSHELM signale l'existence d'un liseré osseux sombre périphérique réalisant l'os bordé et qui traduirait le processus de compensation osseuse observé dans les rachitismes fixés. Cliniquement les signes de rachitisme, même dans ces cas restent discrets ; les bourrelets sus-articulaires expression

de l'élargissement des extrémités osseuses ne sont jamais retrouvés.

HARNAPP, UNSHELM relatent l'existence d'un petit craniotabès, UNSHELM un retard de fermeture des fontanelles. Dans deux observations est mentionnée l'existence d'un genu valgum. Ces stigmates sont très inconstants. Tout se résume en règle dans un retard d'ossification qui traduit l'hypotrophie staturale. Dans le même ordre d'idée il faut citer le retard dans la disparition de la première dentition.

C. — TISSU CELLULAIRE SOUS CUTANÉ

Il existe dans la plupart des cas un développement excessif du pannicule adipeux sous cutané chez ces enfants. Mais les dépôts de graisse s'amassent en des endroits électifs entraînant une physionomie très spéciale qu'il nous faut maintenant décrire.

La face est ronde, large, en pleine lune, en bouclier disent certains. Les joues sont pleines, rouges, parfois s'y dessinent de fines varicosités, de petites télangiectasies. L'amas adipeux noie tous les reliefs du visage, le nez apparaît ainsi petit.

La face, aux traits indécis, est comparable à celle d'un enfant beaucoup plus jeune, d'un nourrisson. Le cou est large et court. Sur le tronc, au niveau des régions mammaires, le dépôt est encore très important. Il forme parfois de véritables bourrelets à la partie inférieure du creux axillaire. Sur le thorax le pannicule adipeux est aussi développé, les saillies costales ne se dessinent nullement. Puis c'est la voussure abdominale très développée qui répond au gros foie. A ce niveau, la paroi n'est pas infiltrée, seule l'hypertrophie viscérale rend compte de la déformation. Au niveau du bassin, de la région pubienne au contraire apparaît une adiposité très marquée. Le pubis est très gras parfois c'est là seulement qu'apparaissent les dépôts (BIEDERMANN, HERTZ). Le bassin est large, au palper on peut pincer de gros bourrelets adipeux, de véritables coussinets matelassant les crêtes iliaques. Cette adiposité, d'un type

si spécial, rend compte du désaccord fréquent entre les poids et les tailles. Le poids ne correspond pas à la taille réelle de l'enfant et tend à se rapprocher de celui qui serait normal pour l'âge, malgré la réduction staturale importante. Autrement dit l'enfant est trop petit et trop gros pour son âge. Ainsi un des malades de BIEDERMANN est de 12 centimètres trop petit et de 3 kilos trop lourd pour son âge de 11 ans $1/2$. Il est intéressant de suivre les rapports réciproques de ces deux valeurs. Irène Ga. (obs. 2) n'a pris en deux ans que deux kilos $1/2$, ce qui correspond à la diminution relative de ses graisses de couverture.

Il est d'ailleurs des cas où l'adiposité est beaucoup moins développée le désaccord entre les deux chiffres représentant taille et poids n'existe plus ; la réduction staturale est aussi peu marquée (VAN CREVELD, 2^e cas, ANDERSON et VICKERY) Jean Ga. (obs. 2) rentre dans cette catégorie. En somme lorsque le développement du pannicule adipeux sous cutané est abusif c'est dans les régions mammaire et pelvienne qu'il se marque. Cette adiposité contraste avec la gracilité, la minceur des membres et des fesses.

D. — MUSCLES

En effet, l'hypotrophie est frappante au niveau des membres. C'est parfois pour ce signe que les parents, considérant l'embonpoint comme un signe d'un excellent développement, amènent leurs enfants à une consultation médicale. Il en était ainsi dans un cas d'ANDERSON où l'examen fut fait à l'âge de 22 mois. Même lorsque l'adiposité est absente cette hypotrophie musculaire peut être marquée ; à l'extrême peut être réalisé un type maigre (NAISH et GUMPERT) à vrai dire fort rare. La simple inspection suffit à affirmer l'hypotrophie. Les fesses sont plates, grêles, les plis fessiers abaissés ; les quadriceps, les adducteurs sont aussi insuffisamment développés ; le même fait s'observe au niveau des muscles du mollet, de la jambe (cf. photo).

Le palper apprécie cette hypotonie musculaire, la mensuration la confirme si on compare les données obtenues avec

des chiffres normaux. La contraction volontaire permet de vérifier à la main, la minceur des faisceaux musculaires qui y jouent et leur faible tension. Le tonus musculaire est très nettement abaissé, les masses musculaires ne dessinent pas de reliefs appréciables lorsque le sujet les contracte. C'est au niveau des membres inférieurs que cette hypotrophie est nette, mais les muscles de la ceinture scapulaire, les biceps ne montrent souvent aussi qu'un développement assez précaire. Dans quelques cas c'est à ce niveau que prédomine la flaccidité (LINDSAY, ROSS et WIGGLESWORTH).

Cette hypotonie musculaire lorsqu'elle est marquée entraîne un retard très net dans le développement des fonctions statiques ; l'interrogatoire le retrouve facilement : UNSHELM rapporte le cas d'un enfant qui à 10 mois se tint à peine assis. Ailleurs on trouve mention d'une fillette qui a 3 ans 1/2 ne se tient pas debout. Les premiers pas eurent lieu dans deux cas à 3 ans, dans un cas à 18 mois dans les observations de SCHALL, à 2 ans dans l'observation d'ANDERSON et VICKERY.

L'association du gros foie et de la déficience musculaire rend compte de la démarche spéciale que présente parfois ces enfants : elle est pénible, lente, comparée à la marche des femmes enceintes par HARNAPP. Dans notre observation 1, l'enfant butait contre le moindre obstacle. Cette démarche rappelle, comme le Professeur DEBRÉ l'a fait remarquer, celle observée dans certaines myopathies, réalisant alors une démarche « en canard ». La fatigue rapide à la marche est mentionnée par la plupart des auteurs. Les enfants ont des jeux tranquilles et leur attitude tranche sur la turbulence habituelle de leurs camarades. Dans un cas cette placidité associée aux modifications de la morphologie : notamment le gros ventre avait valu à l'enfant le sobriquet de « M. le Maire » que lui avaient décerné ses camarades.

6. — Signes cliniques révélant le trouble métabolique

A côté de ces signes apparents majeurs qui constituent l'essentiel du tableau clinique, il faut savoir rechercher des symptômes souvent moins évidents mais qui ont une impor-

tance physiopathologique considérable car ils relèvent directement des altérations métaboliques.

Si la plupart des auteurs insiste sur la discrétion des signes qui révèlent l'hypoglycémie chronique, et qui s'opposent ainsi aux manifestations bruyantes de l'hyperinsulinisme, on peut pourtant noter très fréquemment la prédilection que manifestent ces enfants pour les mets riches en hydrates de carbone : le pain, les pommes de terre, comme dans nos observations. L'appétit est marqué, l'enfant demande des repas fréquents. Son caractère doux d'ordinaire devient irritable lors de leur espacement. LÆSCHKE relate l'observation d'un enfant atteint de glycogénose à qui on dut laisser en permanence, la nuit, une boisson sucrée.

Souvent sont relatées, comme dans nos cas, des crises de sudation localisées avant tout à la tête (UNSHELM, EISSER et SCHEIDEGGER), qui relèvent certainement de la baisse glycémique. Enfin la lecture des antécédents pathologiques des malades permet de retrouver avec une relative fréquence la description de manifestations convulsives survenues dans les toutes premières années de la vie. Parfois ces accidents nerveux sont discrets et consistent comme dans notre observation 1, en une courte phase de contracture et de cyanose suivie d'hypotonie secondaire. LOESCHKE signale chez son malade à l'âge de 4 mois des paroxysmes de pâleur et d'apnée. Ailleurs comme dans les observations de WOSTER DROUGHT, et d'UNSHELM les manifestations sont plus violentes : les auteurs parlent de longues convulsions suivies d'épuisement. Nous pensons que la majorité de ces accidents nerveux relève de la baisse glycémique encore mal compensée.

A côté des symptômes relevant de l'hypoglycémie, il faut rechercher ceux extériorisant l'acidocétose. L'odeur aigrelette dite acétonémique de l'haleine est fréquente, surtout le matin à jeun. Dans les mêmes conditions on trouve dans les urines la présence d'acétone.

De nombreux auteurs (VAN CREVELD, dans ses deux observations ; ELLIS, LINDSAY ; WOSTER DROUGHT) rapportent l'existence, également au cours des premières années de la vie, de crises de vomissements d'apparition soudaine

d'évolution paroxystique et courte, s'accompagnant d'une majoration de la cétose et ressemblant en tous points aux vomissements cycliques de l'enfance. Il nous paraît que ces vomissements relèvent dans les deux cas d'un accroissement brusque de l'acidocétose parallèle à une baisse glycémique. Nous dirons plus loin comment nous concevons la parenté morbide qui unit la polycorie glycégénique aux vomissements acétonémiques de l'enfance.

7. — Signes cliniques de note endocrinienne

Il nous reste à décrire les symptômes, le plus souvent frustes et indécis, qui ont permis de dire que le malade atteint de polycorie glycogénique présentait une « empreinte endocrinienne ». Les mots de empreinte, note, allure endocrinienne sont en effet les expressions employées par les auteurs. Le plus souvent il est impossible de rattacher à la perturbation de telle ou telle glande les symptômes qui justifient cette assertion assez vague. On retrouve en effet des anomalies dans la pilosité : il s'agit surtout de chutes de poil localisées, d'alopécies circonscrites. Parfois au contraire existe une hypertrichose diffuse ou localisée. Dans un cas existait également une pigmentation cutanée. L'implantation basse de la chevelure au-dessus des arcades sourcilières a été signalée.

Assez souvent est mentionnée la ressemblance de la morphologie avec celle observée au cours du syndrome adiposogénital. Dans quelques cas les organes génitaux externes apparaissent réduits (VAN CREVELD ; ELLIS ; FABER). VAN CREVELD pense que dans son 2^e cas cette hypoplasie génitale implique un traitement d'urgence par l'hormone gonadotrope. ELLIS note le retard dans l'apparition des caractères sexuels secondaires. Dans nos cas les organes génitaux externes étaient de développement normal.

Mais dans les cas suivis de façon assez prolongée est rapporté le retard à l'installation de la puberté : WOSTER DROUGHT signalent une puberté apparue seulement à l'âge de 17 ans chez leur patient.

D'autres auteurs ont insisté sur la similitude qui existait entre certains cas de polycorie glycogénique et d'insuffisance thyroïdienne. Il n'y a là qu'une apparence extérieure. Le métabolisme basal quand il a été déterminé est dans les limites de la normale : cas de VAN CREVELD ; malades de SCHALL et de HARNAPP où il était légèrement élevé. Dans notre observation 1 le métabolisme est normal (+ 4 %). Ce n'est que dans l'observation de HERTZ que l'on trouve un métabolisme fortement augmenté. PARNASS et WAGNER ont institué un traitement thyroïdien qui n'amena aucune modification clinique.

Une étude même approfondie ne retrouve pas les signes classiques de l'atteinte hypophysaire. Certains auteurs ont avancé qu'il existait dans la maladie glycogénique des troubles dans le métabolisme de l'eau.

Dans l'ensemble, les résultats sont discordants et insuffisants pour permettre une conclusion.

Des radiographies du crâne à la recherche de modifications de la selle turcique ont apporté peu de données. Dans 3 observations seulement on trouve signalé des anomalies de cette région. WILDER note chez une fillette de 3 ans 1/2 un enfoncement de la selle et du rocher avec une boîte crânienne de dimension très importante. L'auteur pense à l'existence d'une hydrocéphalie interne localisée avant tout au 3^e ventricule ayant porté préjudice aux fonctions de l'hypophyse et de l'hypothalamus. Mais son cas reste de diagnostic douteux. Certains auteurs insistent sur l'augmentation des diamètres de la boîte crânienne qui peut être nette cliniquement (HERTZ). ERBEN et KUSTER observent une selle aplatie et allongée. Enfin LOESCHKE publia récemment une observation concernant un garçon de 9 ans dont le cliché crânien révèle une selle turcique tassée et « recroquevillée » plusieurs calcifications intracrâniennes et certainement en partie intracérébrales sont perceptibles. Ces résultats positifs ont une certaine importance, mais il ne faut pas oublier que la radiographie constitue une méthode d'exploration assez grossière pour apprécier la valeur fonctionnelle de l'hypophyse.

Nous verrons plus loin sur quels arguments expérimentaux nous nous sommes appuyés pour admettre qu'il

existe une insuffisance hypophysaire à la base de la maladie.

Notons que l'examen du fond d'œil ainsi que celui du champ visuel a toujours donné des résultats normaux.

Il faut donner une certaine place à l'étude du psychisme de ces enfants.

En règle il n'existe pas de déficience intellectuelle, les enfants suivent les travaux scolaires de leur âge : le malade de VAN CREVELD était un garçon à l'esprit vif et brillant ; chez d'autres on retrouve un certain retard auquel on ne peut pas donner de valeur particulière. Plus intéressant est le tempérament affectif de ces enfants sur lequel ont insisté un certain nombre d'auteurs (HARNAPP, LINDSAY) et que présentait notre malade (obs. 1). Il s'agit d'enfants joviaux et placides, doués d'une sensibilité assez vive ; ils ressentent vivement moqueries et gronderies mais restent sans réaction devant elles et pleurent aisément. Ils ne deviennent revendeurs que s'ils restent à jeun un temps anormal, si l'un de leur repas se trouve accidentellement retardé.

Les examens neurologiques les plus fouillés ne montrent en règle aucune anomalie. Nos malades ont été examinés à cet égard par le Professeur Clovis VINCENT et M. HAGUENAU. Pourtant en 1938, LOESCHKE rapporta un cas où existait un signe de Babinski à droite. Le liquide céphalo-rachidien, dans les cas où il a été examiné est apparu normal, LOESCHKE seulement signale une légère hyperglycorachie.

Par ailleurs l'examen complet ne relève pas de particularités notables.

La crase sanguine apparaît normale. Numération, résistance globulaire sont normales. Le nombre des leucocytes varie avec les observations : le plus souvent on rencontre une légère leucopénie avec lymphocytose relative et éosinophilie discrète. Chez nos malades la numération et le pourcentage leucocytaire donnent les chiffres habituels.

Les réactions sérologiques sont toujours négatives.

L'examen de l'appareil cardio-vasculaire ne révèle dans la majorité des cas aucune anomalie clinique : la tension artérielle se tient aux chiffres correspondants à l'âge des enfants ; quelques auteurs (VON GIERKE ; UNSHELM) ont signalé une tachycardie à 120, 130 en désaccord avec une

courbe thermique normale ; nous n'avons pas retrouvé cette accélération du pouls chez nos enfants.

Il est important toutefois de pratiquer systématiquement des orthodiagrammes chez les enfants atteints d'hépatomégalie polycorique dans le but de dépister une cardiomégalie par surcharge associée. Dans nos cas, cette association n'existait pas, les dimensions du cœur de nos malades étaient plutôt petites. D'ailleurs l'infiltration glycogénique du cœur est rarement extériorisée macroscopiquement dans l'hépatomégalie glycogénique.

Notons enfin que l'examen clinique et radiologique des poumons ne montre aucune anomalie, le pourcentage des cuti-réactions est en accord avec les résultats habituels en fonction de l'âge et du milieu.

SYNDROME BIOLOGIQUE

L'exploration biologique rend tangible le trouble métabolique profond. Les perturbations portent surtout sur deux métabolismes dont on connaît les synergies et les interférences physiologiques, celui des glucides et celui des graisses. Elles confèrent aux glycogénoses un cachet très spécial.

I. — Métabolisme glucidique

A. — HYPOGLYCÉMIE A JEUN.

Les valeurs de la glycémie à jeun sont souvent basses, mais cette hypoglycémie atteint des niveaux variables, même à jeun, chez le même malade : d'où la nécessité d'examens répétés. D'un malade à l'autre les valeurs sont différentes, elles peuvent être groupées sous trois niveaux moyens.

LINDSAY ; SCHALL ; SNAPPER et VAN CREVELD ont constaté des chiffres faibles entre : 0,20 gr. et 0,30 gr. Ces constantes glycémiques très abaissées n'entraînent pas de symptômes cliniques sérieux ; ce n'est souvent que l'analyse clinique qui révèle la présence de signes mineurs déjà cités (cf., Étude clinique).

Dans la plupart des cas d'ailleurs le sucre sanguin atteint des valeurs plus élevées, ce chiffre entre 0,50 gr. et 0,70 gr. (LOESCHKE ; THOENES ; HOLMES A COURT et BRAY ; ELLIS ; NAISH et GUMPert ; KRAKOWER. La moyenne des chiffres obtenus dans notre observation II est de 0,70 gr.

Enfin chez d'autres enfants la glycémie est à la limite des chiffres normaux. Notre premier malade (cf. obs. I) a ainsi une moyenne de ses valeurs glycémiques à jeun, au cours

des années 1938 et 1939 de 0,87 gr. SMITH BELLINGHAM et O'FLYNN ; ANDERSON rapportent des chiffres de cet ordre. Il est donc impossible d'écarter un diagnostic de glycogénose sur la constatation d'un taux normal du sucre sanguin à jeun. La hausse des chiffres paraît d'ailleurs être un des premiers signes biologiques, secondaire aux signes cliniques, indiquant une évolution régressive. Dans notre observation I le taux évalué en 1935 était de 0,56 gr. en 1938 de 0,87 gr. Il en est de même chez le premier malade de VAN CREVELD. WORSTER DROUGHT note aussi un passage de 0,75 gr. en 1930 e 1,02 gr. en 1933.

Les auteurs ayant par la méthode de SJOLLEMA, dissocié le glucose des disaccharides sanguins ou, par la technique de SOMOGYI, le sucre total et les substances réductrices autres que le glucose ont trouvé un parallélisme de ces résultats avec les valeurs glycémiques.

B. — ÉPREUVES DE SURCHARGE

Les surcharges glucosées donnent des résultats variables.

Tantôt sont obtenues des courbes à flèches élevées, avec durées anormales de la réaction hyperglycémique et, partant, retour différé aux valeurs initiales. Il en est ainsi chez nos deux malades (Cf. fig. 2. 9.). L'ingestion de 30 grammes de glucose provoque par exemple une ascension marquée des valeurs glycémiques, des aires de réaction prolongées. WILDER, THOENES publient des valeurs comparables.

D'autres auteurs observent après surcharge, des profils biphasiques avec deux maxima successifs séparés par une chute glycémique ; ils témoigneraient d'un trouble grave du métabolisme et seraient plus spécifiques de la maladie (VAN CREVELD ; LOESCHKE ; RAUH et ZELSON).

Parfois les courbes restent aplaties et prolongées (SCHALL ; WORSTER-DROUGHT).

Nous verrons quelle prudence il faut adopter dans l'interprétation de ces différentes réponses. HARNAPP, chez un même enfant a fait 3 épreuves successives ; il a obtenu trois réponses différentes : une courbe biphasique avec chute abrupte, une chute rapide avec un deuxième sommet à peine

indiqué, une baisse directe. L'auteur conclut avec raison à l'impossibilité de tracer une courbe spécifique de la glycoséose. Deux faits pourtant méritent d'être retenus :

— L'absence de glycosurie au cours de l'épreuve. Le cas de PARNASS et WAGNER fait exception. Il sera discuté ailleurs (cf. Evolution).

— La durée anormale de la réaction. Le retour aux valeurs initiales est différé quelle que soit l'importance de la flèche d'hyperglycémie. Ces courbes prolongées rendent compte des superpositions lors de prises de sucre successives suivant la technique proposée par STAUB (SCHALL, SIEGL).

Les surcharges au fructose et au galactose ont donné des résultats normaux. ELLIS a pourtant observé une montée initiale forte après fructose.

C. — HYPERGLYCÉMIE ADRÉNALINIQUE

L'étude de la courbe glycémique après injection sous cutanée d'adrénaline constitue une épreuve essentielle. Nous avons répété cette recherche chez nos deux malades. Dans l'observation I, l'injection de 1/2 mmgr. d'adrénaline entraîne une très faible montée glycémique lors d'une première épreuve de 0,90 gr. à 1,04 gr. (Cf. fig. 4), l'absence de toute hausse et même une légère descente lors d'un second test : 0,82, 0,80, 0,77, 0,71 (Cf. fig. 5). Chez notre second malade 0,4 mmgr. d'adrénaline provoque une majoration de 0,73 gr. à 1,05 gr. (Cf. fig. 10), une deuxième injection révèle une courbe très aplatie de 0,71 à 0,84 gr. (Cf. fig. 12). Il faut opposer ces profils à ceux obtenus chez des enfants où le diagnostic de polycorie glycogénique pouvait être discuté cliniquement (comparer à cet égard la figure 13). La quasi totalité des auteurs consignent des résultats analogues. VAN CREVELD note chez un de ses malades une variation insignifiante des glycémies : de 0,51 à 0,66. LOESCHKE chez un garçon âgé de trois ans, après injection de 1/2 mmgr observe une ascension faible avec nette hypoglycémie seconde. BIEDERMANN et HERTZ chez leurs deux malades ne trouvent aucune réponse après injection de 1/2 mmgr. une faible et lente réponse après 1 mmgr. SCHALL

dans ces trois cas, WARNER, HOLMES A COURT et BRAY, ELLIS, ANDERSON et VICKERY, UNSHELM, NAISH et GUMPert ERBEN et KUSTER, KRAKOWER relatent des faits similaires.

Parmi tous les cas publiés il n'existe que 4 observations où se trouvent mentionnée une réponse glycémique franche à l'injection d'adrénaline. Ce sont les cas de HARNAPP (2 observations), WILDER, RAUH et ZELSON. Dans son premier cas HARNAPP relate l'histoire d'un enfant qui présente un syndrome clinique typique ; l'auteur signale qu'au cours de 3 tests à l'adrénaline il a obtenu des réponses nettes mais variables. Il ne donne ni le chiffre initial de la glycémie, ni l'importance de la flèche. Nous sommes tentés d'accepter le diagnostic de glycogénose dans ce cas, mais pour apprécier le résultat de l'épreuve, il serait nécessaire d'en connaître les données numériques. En effet dans son deuxième cas l'auteur considère que la réponse glycémique à l'adrénaline est normale ; toutefois, avec VAN CREVELD, nous la considérons comme faible (0,80 gr. à 1,10) et pouvant s'intégrer dans les réponses habituellement obtenues au cours des glycogénoses. Par contre la biopsie montre, à côté d'une plage où les cellules hépatiques sont remplies de granulations de glycogène, une zone périphérique où existe un infiltrat de cellules à gros noyaux irréguliers remplissant les capillaires et comprimant les cellules hépatiques. On peut se demander si le dépôt glycogénique n'est pas un épiphénomène. VAN CREVELD juge que le diagnostic anatomique est ici impossible.

WILDER chez une fillette de 3 ans 1/2 observe aussi une hausse des valeurs glycémiques après un 1/2 mmgr. d'adrénaline, de 1,10 gr. à 2,25. Ce cas présente quelques autres particularités métaboliques : chiffre normal de la glycémie à jeun, sensibilité non accrue à l'insuline. En outre, l'auteur n'a fait qu'un test à l'adrénaline, il ne présente aucune confirmation anatomique.

RAUH et ZELSON ont fait deux épreuves à l'adrénaline chez leur malade âgé de 20 mois. L'injection de 0,3 mmgr. d'adrénaline provoque une ascension de la glycémie de 0,55 gr. à 1,15, tandis que 1/2 mmgr. entraîne une hausse de 0,65 gr. à 1,20. Les signes cliniques, les autres enquêtes

biologiques plaident en faveur d'une glycogénose. Mais l'enfant n'a été suivie que 3 mois et les épreuves n'ont pas été répétées ; on ignore donc à quel stade de la maladie l'examen a été fait.

Il faut pour donner toute sa valeur au test à l'adrénaline s'entourer de précautions. L'enfant doit être strictement à jeun, sinon il y a superposition des valeurs glycémiques élevées digestives et des données de l'épreuve. Cette dernière ne peut plus alors être regardée comme un moyen de mesure de la mobilité du glycogène intra-hépatique. Il en était ainsi chez nos malades au cours des premières recherches, ce qui interdit d'accorder une valeur aux chiffres initiaux observés. Ces faits nous conduisent à formuler quelques réserves sur ces trois résultats aberrants, d'ailleurs contredits par tous les autres auteurs.

Il est nécessaire en outre de répéter à plusieurs reprises ces injections d'adrénaline. Il ne suffit pas en effet de constater un gros foie isolé s'accompagnant d'hypoglycémie et de cétonurie chez un enfant pour porter un diagnostic de glycogénose. Il existe des syndromes connexes (Cf. parentés morbides) où l'épreuve à l'adrénaline prend une grande valeur comme moyen de diagnostic. Jamais n'a coexisté une réponse positive des glycémies à l'adrénaline et un diagnostic anatomique exact de glycogénose hépatique : c'est pourquoi nous continuons à faire de l'action nulle ou faible de l'injection d'adrénaline sur la glycémie le signe biologique crucial de la polycorie glycogénique.

La combinaison de l'injection d'adrénaline et de l'ingestion de glucose, aux doses employées lors des surcharges, entraîne normalement une hyperglycémie beaucoup plus marquée que ne le comporterait l'effet additif de l'adrénaline et du glucose (BURKENS). Chez les deux malades de VAN CREVELD l'élévation de la glycémie après cette épreuve double est seulement légèrement plus forte qu'après surcharge sucrée isolée. LOESCHKE confirme ce fait en utilisant $1/2$ mmgr. d'adrénaline et 20 grammes de glucose.

Certains auteurs ont recherché l'élévation de la lactacidémie qui normalement succède à l'injection d'adrénaline et qui traduirait la mobilisation du glycogène musculaire.

VAN CREVELD nota seulement une très faible majoration LINDSAY et ses collaborateurs constatèrent des chiffres d'acide lactique inchangés.

D. — SENSIBILITÉ A L'INSULINE

La sensibilité des enfants présentant un foie glycogénique à l'injection d'insuline est un fait important sur lequel à insisté VAN CREVELD. LOESCHKE, chez un enfant de 3 ans a montré l'apparition après l'injection de 2 unités d'insuline, d'une chute abrupte des glycémies de 0,95 gr. à 0,29 avec réascension spontanée lente ; au moment où l'hypoglycémie était la plus basse sont apparues : rougeur de la face, irrégularités respiratoires et somnolence. HERTZ, SUNDAL mentionnent les mêmes phénomènes. Dans notre première observation l'injection de 5 unités d'insuline entraîne une baisse de 0,98 gr. à 0,69 (Cf. fig. 3). L'enfant fatigué doit prendre du sucre après le troisième prélèvement.

L'étude de l'hyperglycémie insulinique initiale dont l'apparition traduirait l'existence d'un dépôt glycogénique mobilisable a été faite par VAN CREVELD. Il faut se servir d'une préparation d'insuline qui expérimentalement s'est avérée produire un tel effet immédiat. VAN CREVELD ne put mettre en évidence cette hyperglycémie initiale chez son premier malade. Nous n'avons nous-mêmes pu la retrouver dans notre observation I (Cf., fig. 6). BIEDERMANN et HERTZ observent un résultat « à la limite inférieure de la normale ».

E. — GLYCOGÈNE SANGUIN

Le taux du glycogène sanguin a été apprécié chez ses deux malades par VAN CREVELD. Cet auteur a mis au point une microméthode dérivée de la technique de Pflüger ; il a obtenu chez son premier malade une valeur moyenne de 25,43 mmgr % exprimée en glucose et de 21,04 chez son second malade. HERTZ trouve des valeurs augmentées ; SUNDAL un chiffre de 17,6 mmgr. %, l'augmentation porterait surtout sur le glycogène globulaire. Nous avons

obtenu chez nos malades les résultats suivants : 11,6 mmgr. (obs. 1), 1,3 mmgr. (obs. II, Irène Ga.), 21,2 mmgr. (obs. II, Jean Ga.). BEUMER et LOESCHKE ont cité un chiffre de 17,4 mmgr. % qu'ils considèrent comme le double du taux normal. UNSHELM aurait rencontré des valeurs très élevées : 200 à 206 mmgr. %. Dans d'autres cas il a été impossible de déceler du glycogène sanguin par cette méthode (SCHALL, RAUH et ZELSON). ANDERSON chez ses deux malades trouva une valeur normale.

Cependant ces résultats restent d'interprétation très difficile. Il convient de les comparer aux taux des leucocytes. Il y a en effet parallélisme entre les valeurs du glycogène sanguin et le nombre des leucocytes. Ainsi l'enfant étudié par BEUMER et LOESCHKE présentait un taux leucocytaire de 24.000. VAN CREVELD chez une femme adulte atteinte de leucémie myéloïde (150.000 leucocytes) a rencontré une valeur très élevée du glycogène sanguin (48,5 et 71,5 mmgr. % en glucose). D'autre part les valeurs du glycogène qui doivent être considérées comme normales sont fixées à des niveaux différents suivant les auteurs. Pour SCHONDORFF elles seraient de 0,1 à 7 mmgr. %, de 2 à 9 mmgr. pour PFLÜGER. Récemment on a montré que les valeurs étaient plus élevées : de 18 à 30 mmgr. pour GABBE, de 15 mmgr. pour ISAAC et SIEGL, au-dessous de 20 mmgr, en règle pour VAN CREVELD. STAUB et GOLANDAS estiment que chaque individu a sa propre valeur de glycogène à jeun. Ces variations, la marge des chiffres considérés comme physiologiques, l'inconstance des résultats positifs, la minutie qu'exige le dosage interdisent de considérer l'augmentation du glycogène sanguin comme un test biologique fidèle de la polycorie glycogénique. VAN CREVELD a insisté sur la difficulté d'hydrolyse que présenterait le glycogène sanguin des malades. Une surcharge par un glycogène normal du sérum des enfants atteints de glycogénose serait hydrolysée normalement. BEUMER, LOESCHKE ont fait des recherches analogues. Nous avons repris ces expériences en essayant de nous rapprocher le plus possible des conditions physiologiques (Cf. exp.).

F. — SUCRE URINAIRE

Il n'existe pas de glycosurie, ni dans les urines prélevées à jeun, ni dans celles recueillies au cours des épreuves de surcharges sucrées. Dans notre observation I il a été trouvé une seule fois, en 1933, 7 grammes de glucose par litre. Nous n'avons jamais pu en retrouver au cours de recherches répétées ultérieures ; ceci concorde d'ailleurs avec les résultats fournis par la grande majorité des auteurs exception faite de l'observation de PARNASS et WAGNER (Cf. évolution).

CAPPENBERG en 1931 pensa qu'il était possible de déceler dans les urines normalement du glycogène. VAN CREVELD essaya de mettre en évidence ce glycogène urinaire chez ses malades, puisque VON GIERKE avait montré la possibilité d'une localisation rénale de la maladie. Il n'y parvint pas. JUNKERSDORF et MISCHNAT, SCHULZ et BECKER ne purent d'ailleurs confirmer les recherches de CAPPENBERG et pensent que ce dernier a dosé un corps réducteur qui n'était pas du glycogène.

II. — Métabolisme lipidique

A. — CÉTONURIE

La cétonurie est un des signes biologiques fondamentaux de la maladie glycogénique. VAN CREVELD a insisté sur ce fait. La cétonurie existait de façon constante chez son premier malade : à jeun l'urine contenait beaucoup d'acétone et une quantité considérable d'acide β oxybutyrique. LOESCHKE, UNSHELM, SCHALL, HOLMES, ANDERSON, WORSTER, DROUGHT, WARNER, ERBEN et KUSTER, KRAKOWER ont obtenu des résultats identiques. Chez notre premier malade la cétonurie est constamment retrouvée, elle varie depuis des traces jusqu'à 2,231 gr. par litre. Une constatation négative isolée ne permet pas d'écarter la

possibilité d'un trouble dans le métabolisme des corps cétoniques. En effet l'excrétion est sujette à des variations :

1^o Elle subit des *variations quotidiennes*. ROHLEDER a ainsi étudié à plusieurs reprises dans la journée la cétonurie chez un malade du service de BEUMER. Le rythme d'élimination est constant, c'est durant la nuit et l'après-midi qu'il est le plus faible, le matin à jeun l'élimination est maxima. Elle peut n'être retrouvée qu'à ce moment. Il en est ainsi dans notre deuxième observation et ce encore de façon inconstante. WARNER mentionne l'apparition de la cétonurie dès qu'est imposée une restriction alimentaire.

2^o L'*injection d'adrénaline* augmente le rejet des corps cétoniques. Ce fait a été mis en évidence par SNAPPER et VAN CREVELD dans leur présentation initiale ; après injection il survient une crise de vomissements au moment où l'excrétion des corps cétoniques est la plus forte ; ces vomissements disparaissent par ingestion d'hydrates de carbone. LOESCHKE note une majoration similaire. Dans notre observation II les urines recueillies au cours d'une épreuve à l'adrénaline présentaient des réactions de Gerhardt et Legal positives alors qu'elles étaient négatives dans les urines prélevées avant le test. Il en est de même dans notre observation II.

3^o La *surcharge sucrée* diminue l'excrétion des corps cétoniques, de même qu'un régime riche en hydrate de carbone. Un *régime gras* a un effet contraire. Il s'agit là d'ailleurs d'un fait général. Chez notre premier malade, les urines recueillies après l'ingestion de 30 gr. de glucose renferment 0,322 gr. par litre de corps cétoniques au lieu du chiffre antérieur de 0,598 gr. Ce résultat est retrouvé par plusieurs auteurs. LOESCHKE a signalé une diminution de l'excrétion sous l'influence du glucose, une disparition lors d'une surcharge par le galactose. Ainsi est mise en évidence l'action anticétogène plus puissante du galactose.

Il est pourtant des cas où même après des recherches répétées la cétonurie est absente (LINDSAY) mais là encore il est impossible d'affirmer l'intégrité du métabolisme. Une hypercétonémie peut exister sans qu'elle entraîne d'excrétion puisque nous ignorons les lois qui régissent l'élimina-

tion des corps cétoniques. VAN CREVELD a pu ainsi trouver une valeur totale des corps cétoniques sanguins très élevée : de 20,4 mmgr. % exprimés en acétone au lieu de 0,3 mmgr. alors que l'urine ne donnait que des réactions faiblement positives.

Avant de conclure à l'absence d'anomalies dans les combustions lipidiques il est donc indispensable de répéter les dosages urinaires, après restrictions alimentaires et lors de l'injection d'adrénaline. Si malgré ces précautions, les résultats restaient négatifs, il est nécessaire de faire un dosage de cétonémie.

L'étude de la réserve alcaline, du rapport chloré peuvent mesurer indirectement l'importance de cette cétonémie. VAN CREVELD, BEUMER et LOESCHKE ont mis ainsi en évidence une acidose sanguine. Les derniers auteurs trouvent aussi une hypochlorémie. HERTZ trouve une diminution du CO_2 alvéolaire le matin quand la cétonurie est la plus forte, cette baisse s'accroît lors de l'injection d'adrénaline. HERTZ parle d'un penchant vers l'acidose et non d'une acidose vraie. Chez notre premier malade les chiffres de la réserve alcaline, le chlore plasmatique et globulaire sont sensiblement normaux. Le pH urinaire est de 5,2 les acides organiques légèrement accrus, il n'existe pas chez lui non plus de signes marqués d'acidose.

B. — LIPIDES SANGUINS

1. Cholestérol

En règle le cholestérol est augmenté dans la maladie glycogénique. Notre premier malade présentait des chiffres très élevés : 6 ; 3,94 ; 7,50 ; 8,50 ; grammes par litres en 1933. En 1935 le taux était de 2,60 gr. Actuellement il est normal. Dans notre 2^e observation les chiffres de 3 ; 3,60 gr. ont pu être observés. BEUMER et LOESCHKE, SMITH, BELLINGHAM et O'FLYNN ; LINDSAY ont trouvé des majorations comparables entre 2 et 3,50 gr. Le rapport cholestérol libre sur cholestérol estérifié est normal. La diminution ou la disparition des esters telle qu'on l'observe dans les affections

hépatiques parenchymateuses n'apparaît pas. BEUMER a étudié le métabolisme du cholestérol dans un cas de maladie glycogénique compliquée de xanthomatose. Le taux élevé n'est pas modifié par les régimes pauvres en cholestérol; l'accumulation paraît donc être d'origine endogène.

2. — *Lipémie*

Plusieurs auteurs ont été frappés par l'aspect lactescent du sérum sanguin de leurs malades. Les lipides totaux sont augmentés. Les premiers résultats trouvés chez nos malades enregistrent ce fait (obs. I, 29,5 ; 30 ; 22 grammes par litre. Observation II, 18 ; 10 grammes par litre). Ce sont ces données qui ont permis à notre maître le Professeur Robert DEBRÉ d'insister sur l'importance des troubles du métabolisme lipidique dans les polycories. Les lécithines ne sont que peu majorées. Ultérieurement, signe peut-être d'évolution regressive nous avons observé un retour des chiffres du cholestérol et des lipides à une valeur normale. BEUMER et LOESCHKE ont provoqué chez leur malade des surcharges lipidiques par ingestion : les lipides totaux sériques, le cholestérol augmentent de façon beaucoup plus durable que normalement. Ce fait pourrait présenter un intérêt pour le diagnostic (Cf. éléments du diagnostic).

III. — Métabolisme protidique

Les protides sanguins ne sont pas modifiés dans la maladie glycogénique. Il en était ainsi chez nos malades. Le rapport sérine sur globuline est normal et il n'apparaît pas l'augmentation importante des globulines du sang qui accompagne la majorité des affections hépatiques parenchymateuses. La vitesse de sédimentation des érythrocytes n'est pas accrue. Pourtant dans le cas décrit par HERTZ la vitesse de sédimentation accélérée et la diminution du fibrinogène sembleraient indiquer une majoration des globulines sanguines. Ceci reste un fait isolé et très particulier, d'autant

plus que les autres tests d'insuffisance hépatique dans ce cas donnaient des réponses normales.

L'urée sanguine est normale, son élimination aussi. Il n'existe pas de hausse dans l'azote aminée urinaire. Les bilans azotés, quand ils ont été étudiés, ont montré un catabolisme protéique normal. L'épreuve de surcharge à la gélatine de MORAWITZ et MANCKE a été faite par HERTZ il n'est pas noté d'élimination fortement accrue des acides aminés urinaires comme il s'en observe dans les hépatites chroniques (Cf. diagnostic).

HERTZ a dosé chez un malade âgé de 9 ans les taux d'excrétion de la créatine (normalement éliminée chez l'enfant) et de la créatinine. Cet enfant éliminait par jour 0,17 gr. de créatine et 0,56 gr. de créatinine. L'auteur considère ces valeurs comme fortes étant donné le peu de développement des masses musculaires chez son malade. Dans notre observation I (enfant âgé de 11 ans) nous avons pu observer les chiffres suivants d'élimination quotidienne : créatinine 0,51 (1^{er} dosage) et 0,76 gr. (2^e dosage), créatine 0,16 gr. : valeur sans doute aussi forte. Les recherches concernant l'élimination de ces corps ont été jusqu'à présent très restreintes dans la maladie glycogénique. Elles présenteront pourtant un grand intérêt car il existe dans la polycorie glycogénique un véritable syndrome musculaire. L'excrétion de la créatine peut renseigner sur l'état des échanges intra-musculaires comme l'a montré GAULTIER dans sa thèse (Cf. Physiopathologie). On peut rapprocher ces résultats de ceux observés dans le « syndrome de désintégration musculaire » de BRENTANO. Il y apparaît une créatinurie et une absence d'hyperlactacidémie après adrénaline.

IV. — Métabolisme de l'eau

Peu de renseignements peuvent être recueillis dans les observations sur le métabolisme de l'eau chez les enfants présentant des polycories glycogéniques. PARNASS et WAGNER observent chez leur malade une diminution de la diurèse de même que VAN CREVELD. LOESCHKE, dans son premier cas remarque aussi une oligurie relative avec densité élevée. Une

épreuve de dilution faite par cet auteur chez un autre malade donne des résultats sensiblement normaux, mais il apparaît des variations rapides et « curieuses » des densités. HERTZ par injection d'eau intra-veineuse n'observe pas de modifications pathologiques ce qui s'oppose aux résultats rapportés par WILDER dont le cas est d'ailleurs d'un diagnostic douteux. Chez nos malades, au cours d'une épreuve de dilution nous n'avons pas observé d'anomalie marquée. Pourtant quelques données cliniques : œdème discret, variations pondérales rapides semblaient indiquer la possibilité de troubles des échanges hydriques. Il est vrai que notre épreuve a été faite chez des malades non hospitalisés et qu'il est impossible de la considérer comme susceptible de nous renseigner sur de légères perturbations.

V. — Métabolisme basal et quotient respiratoire

Le métabolisme basal fut rarement déterminé. Chez les deux malades de VAN CREVELD chez un des enfants de SCHALL il était légèrement augmenté, il est très élevé dans l'observation rapportée par HERTZ. Dans notre observation I il est normal (+ 4 %).

VAN CREVELD et quelques auteurs ont étudié les quotients respiratoires chez leurs malades et ses modifications sous l'influence de l'ingestion de différents sucres ou après injection d'adrénaline. Le Q. R. était normal à jeun chez le premier malade de VAN CREVELD ($\text{CO}_2/\text{O}_2 = 0,725$ et $0,775$). Après ingestion de glucose (25 à 50 gr.) il s'éleva durant la première heure ; l'élévation maxima fut atteinte après 2 ou 3 heures, un peu plus tard que normalement ; il ne dépassa jamais l'unité ; chez son second malade VAN CREVELD obtint des résultats comparables. Les variations sont à peu près normales, se différenciant ainsi de celles observées chez le diabétique. L'ingestion de fructose provoque une montée lente durant les premières heures au lieu de l'élévation rapide supérieure à l'unité. VAN CREVELD étudie le Q. R. après ingestion de dioxyacétone, triose qui forme aisément du glycérogène et qui est un puissant anticétogène. Normalement

dans cette épreuve, le Q. R. s'élève rapidement jusqu'à l'unité et au-dessus. L'élévation trouvée fut faible. Ces résultats divergents rendent l'interprétation hasardeuse. Il faut tenir compte de la difficulté de ces examens chez des enfants, des objections théoriques qui restreignent la portée pratique de ces mesures (Cf. Physiopathologie). Dans notre observation I nous avons vu le Q. R. passer de 0,88 à 0,99 sous l'influence d'une injection d'adrénaline. Mais le temps d'observation a dû malheureusement être écourté.

V. — Excrétion phosphatique

VAN CREVELD, HERTZ, HARNAPP ont étudié l'élimination des phosphates urinaires après ingestion de différents sucres. En raison des liaisons qui existent entre les deux métabolismes (Cf. Physiopathologie) il se produit des modifications dans les phosphates sanguins et urinaires après surcharge hydrocarbonée. VAN CREVEL a apprécié l'excrétion des phosphates inorganiques urinaires avant et quelques heures après ingestion de glucose et de fructose. La diminution normale du taux d'élimination phosphorée est moins forte et plus tardive chez ses malades ; la baisse d'excrétion après le glucose est, contrairement à ce qui se passe d'habitude plus grande qu'après le fructose. L'ingestion de dioxyacétone produit normalement une diminution du rejet phosphatique, absente chez un des malades de VAN CREVELD. HERTZ sous l'influence d'une surcharge par 30 grammes de glucose ou de fructose trouva un accroissement de l'élimination de phosphates comme dans le diabète. HARNAPP après l'ingestion de 30 grammes de fructose et de galactose observa aussi une majoration légère de l'excrétion. Ces recherches, à conclusions divergentes, pour intéressantes qu'elles soient, sont trop fragmentaires pour aboutir à des conclusions précises (Cf. Physiopathologie).

VI. — Épreuves biologiques traduisant l'insuffisance hépatique

L'urobilinurie est le plus souvent absente. Un des malades de VAN CREVELD présentait un tel signe. Dans nos deux observations est consignée la présence d'urobiline dans l'urine en 1933. La bilirubinémie est normale. HERTZ par une injection intra-veineuse de bilirubine a observé des résultats normaux. Les autres tests d'insuffisance hépatique, et c'est un fait remarquable sur lequel il convient d'insister donnent des réponses normales.

L'examen chimique des selles n'apporte en règle aucun renseignement spécial. NAISH et GUMPERT ont signalé la présence en quantité importante d'amidon. PARNASS et WAGNER SOLOMON et ANDERSON une stéarrhée.

VII. — Métabolisme des minéraux

Les sels minéraux sanguins sont en quantité normale. Le calcium, magnésium, les différentes fractions phosphorées sont à leurs taux habituels. ELLIS et PAYNE, BIEDERMANN et HERTZ, SUNDAL signalent pourtant une baisse des phosphates inorganiques sanguins, constatation à rapprocher des quelques signes de rachitisme constatés çà et là.

VIII. — Recherche des actions enzymatiques

L'amylase urinaire a été trouvée augmentée par BEUMER et LOESCHKE, HERTZ, UNSHELM, RAUH et ZELSON, HARNAPP. Nous avons aussi constaté une relative majoration. Dans le sang UNSHELM a constaté un semblable accroissement. Ces recherches ont été faites en suivant les techniques proposées par WOHLGEMUTH ou ADAM (Cf. Exp.).

VAN CREVELD a trouvé une activité lipolytique normale du sérum de ses deux malades ; il n'a pu mettre en évidence de lipase quinine et atoxyl résistante dont la présence s'observerait au cours de l'insuffisance hépatique. SOLOMON et

ANDERSON ont noté une diminution de l'activité lipolytique. La phosphatase sanguine présente une activité normale (VAN CREVELD, ELLIS et PAYNE).

Telles sont les recherches qui ont permis d'assigner à la polycorie glycogénique un syndrome biologique très spécial. Les temps primordiaux de ces enquêtes doivent rester :

- Le dosage de la glycémie,
- La recherche de la cétonurie,
- L'appréciation des valeurs du sucre sanguin après injection d'adrénaline,
- La mesure de l'insuffisance fonctionnelle hépatique.

ÉVOLUTION

I. — Évolution vers la guérison

L'évolution clinique de la polycorie glycogénique est dans la grande majorité des cas favorable, et aboutit à la guérison : c'est là encore un point qui lui confère son individualité.

Ce fait rend compte de la relative rareté des autopsies.

Mais l'évolution clinique s'étend sur des années, et pour juger du mode évolutif de la maladie il faut posséder des observations de malades suivis très longtemps. A ce point de vue, sont particulièrement intéressantes les observations de : WOSTER, DROUGHT qui étudie son malade entre l'âge de 12 ans et l'âge de 25 ans, c'est-à-dire pendant 13 ans, celle de VAN CREVELD dont l'enfant a dépassé la 16^e année, celle de PARNASS et WAGNER dont l'histoire clinique a été publiée en 1922 et dont le malade a été revu récemment par EPPINGER ; enfin les nôtres : l'enfant Jacques BEU ayant été suivi par le Professeur DEBRÉ depuis 8 ans.

Pendant de longues années, l'état reste donc stationnaire. Les auteurs insistent sur l'intégrité de l'état général de leurs malades : leur vie, en dehors des exercices sportifs et des travaux physiques fatigants que leur adiposité et leur hypotrophie musculaire leur permettent difficilement, s'écoule de façon comparable à celle des enfants de leur âge.

Au cours de ces années, ces enfants présentent parfois des maladies contagieuses bénignes, avec la même fréquence et la même évolution que normalement. Celles-ci ne retentissent pas sur le syndrome clinique et biologique des polycories. Une mention est seulement à faire du fait curieux signalé

par SOLOMON et ANDERSON : ils constatent après un ictère catharral fébrile, une diminution du volume du foie et une baisse du taux des corps cétoniques dans les urines : ceux-ci reviennent au taux antérieur après la guérison. Les auteurs pensent que l'élévation thermique a favorisé l'utilisation des glucides. ANDERSON signale le même phénomène chez un autre malade au cours d'une poussée thermique accompagnant une rhinopharyngite.

Après un temps plus ou moins long, on assiste à une régression des signes cliniques et notamment de l'hépatomégalie.

Parfois cette régression est assez précoce et rapide : nous avons observé chez le frère de Irène G. (obs. III) une forme rapidement régressive ; il s'agissait d'ailleurs d'un cas discret mais authentifié tant par la présence d'une glycogénose chez sa sœur que surtout par le syndrome biologique qu'il présentait. La taille était normale, les dépôts adipeux ébauchés, l'hépatomégalie modérée lors de l'examen fait à l'âge de 4 ans. A 7 ans, son foie déborde à peine les fausses côtes, les graisses de couverture ne présentent plus de répartition anormale et la glycémie est à 0,80 (elle était auparavant à 0,60).

Le plus souvent l'évolution est plus longue, mais à un moment les formes de l'enfant s'affinent, les dépôts graisseux anormaux diminuent comme nous le voyons dans notre observation II : Irène G. n'a pris que 2 kgr. 500 de 6 à 8 ans.

Ailleurs, et ce sont les cas les plus fréquents, la maladie s'attarde plus encore sans esquisser les premiers signes de la rétrocession. Dans notre observation I, l'enfant âgé de 12 ans présente exactement les mêmes troubles que ceux qu'il avait lors du premier examen fait à l'âge de 18 mois ; de même le volume du foie est inchangé chez le deuxième malade de VON GIERKE à l'âge de 12 ans. Dans son dernier cas publié, VON GIERKE trouve chez une fillette de 14 ans 10 mois, présentant des signes d'infantilisme un foie pesant 2 kgr. 750, c'est-à-dire deux fois et demi le poids correspondant à cet âge.

Dans la règle c'est vers l'âge de la puberté qu'apparaissent

les premiers signes de la rétrocession. Nous dirons quelle importance nous attachons à ce fait.

Il est à noter que la puberté est d'installation tardive dans la majorité des cas. WOSTER DROUGHT signale l'apparition de la puberté à l'âge de 17 ans dans leur cas. VAN CREVELD trouve insuffisant le développement des organes génitaux de son garçon âgé de 16 ans. C'est dire que les premiers signes de régression de la maladie apparaissent assez tard : celle-ci porte sur l'hépatomégalie en premier lieu, les troubles métaboliques persistant plus longtemps. Intéressante est à ce point de vue l'observation de WOSTER DROUGHT : le gros foie aurait été reconnu par un médecin entre 2 et 4 ans, à 15 ans le foie est plus petit, à 22 ans il est de dimensions normales. En 1935, à l'âge de 25 ans il n'existe plus aucun signe clinique, cependant de temps en temps apparaît encore l'odeur acétonique de l'haleine, tandis que les urines renferment des traces d'acétone. Ces derniers symptômes montrent donc que le métabolisme lipidique n'est pas encore tout à fait normal. Il en est de même chez le malade de VAN CREVELD âgé de 16 ans en 1939 dont la taille et le poids ont augmentés : il mesure 156 centimètres, et pèse 51 kgr, alors que sa taille devrait être 162 centimètres et son poids 55 kgr. ; il persiste donc des anomalies dans la stature et le poids ainsi que dans leur rapport réciproque. Mais les dimensions du foie ont pourtant diminué, et les glycémies sont plus élevées les autres anomalies métaboliques persistent.

Malgré ces données il nous manque encore un recul suffisant pour pouvoir parler de l'avenir éloigné de ces enfants, et affirmer que les perturbations métaboliques qu'ils ont présenté dans les premières années n'auront pas de répercussions à l'âge adulte.

II. — Évolution vers un diabète

Une place à part doit être faite au mode évolutif particulier mis en évidence dans l'observation minutieusement décrite par PARNASS et WAGNER. Il s'agit d'un nourrisson chez lequel est découvert à l'âge de 3 mois un foie « colossalement

gros » semblant avoir toujours existé. Il présente tous les signes cliniques d'un foie polycorique : ferme, lisse, indolore avec des incisures nettement perçues et ne s'accompagnant ni de grosse rate, ni d'ascite. On note également une tendance à accumulation de la graisse, surtout sur l'abdomen. L'enfant a une prédilection pour les plats sucrés. Les signes biologiques sont ceux sur lesquels est basé le diagnostic de la polycorie glycogénique, à savoir :

— Hypoglycémie à jeun : 52 glycémies sont faites de janvier à fin juillet 1926, dans la majorité des cas la méthode de Bertrand ne met en évidence que des traces de précipité rouge d'oxydure de cuivre,

— Absence d'hyperglycémie adrénalinique : parfois même l'injection d'adrénaline accélère la baisse spontanée de la glycémie.

— Il existe en outre une acidocétose évidente s'accroissant loin des repas, alors que la glycémie baisse ; sur le tracé, les deux courbes respectives du sucre et des corps cétoniques se croisent plusieurs fois dans les mêmes journées.

Cet ensemble de signes cliniques et biologiques nous permet de porter pour ce cas, malgré les réticences d'un certain nombre d'auteurs le diagnostic sûr de polycorie glycogénique. Ici les courbes après absorption orale de glucose montrent une forte ascension du sucre sanguin, s'accompagnant de glycosurie. Nous dirons que ces faits ne portent aucun ombrage au diagnostic et s'expliquent vraisemblablement par un blocage presque complet du foie avec défaut de fixation du sucre à ce niveau.

— Dans une seconde phase évolutive on assiste à l'élévation progressive des valeurs de la glycémie à jeun et l'on a alors le tableau d'un diabète avec gros foie. Mais ici le gros foie a précédé l'état diabétique ; ce dernier est plaqué sur une polycorie glycogénique antérieure. Ce fut le seul cas publié où fut observée une telle évolution. Nous pensons que ce type est à retenir, car il traduit vraisemblablement l'inversion transitoire de troubles hormonométaboliques qui peut survenir au cours des glycogénoses. Il est particulièrement intéressant de noter qu'EPHINGER, qui a eu l'occasion d'examiner récemment le malade de PARNASS et WAGNER constata sa guérison complète.

III. — Évolution vers une cirrhose

VON GIERKE, UNSHELM, LINDSAY, SIEGMUND ont signalé l'existence sur les pièces anatomiques d'une hyperplasie du tissu conjonctif ; certains ont parlé à cette occasion de cirrhose jeune, entraînée par l'action irritante chronique de la surcharge glycogénique. On ne peut nier l'existence anatomique de l'hyperplasie conjonctive rencontrée dans quelques cas ; toutefois, cliniquement il n'existe jamais de signes d'insuffisance hépatique, même discrets comme les cirrhoses hépatiques en provoquent. L'évolution est régressive, les signes de gêne de la circulation portale qui accompagnent la transformation fibreuse des bandes conjonctives qui sillonnent le foie, sont absents. Il est seulement fait mention chez quelques malades d'une urobilinurie (DEBRÉ, VAN CREVELD). Chez un malade observé par HERTZ il existait sans doute une augmentation des globulines sanguines comme tend à le montrer une vitesse de sédimentation élevée et une hypofibrinémie. Mais ces signes d'insuffisance hépatique sont frustes et rares. Peut-être faudrait-il un temps encore beaucoup plus long que celui que dure la surcharge glycogénique, dont la présence paraît assez inoffensive, pour voir se constituer chez un adulte une véritable cirrhose.

IV. — Complications respiratoires

UNSHELM insiste sur la sensibilité aux infections surtout respiratoires de ces malades. Un des enfants qu'il a observé est mort à la suite d'une infection bronchique de prime abord légère. En fait, si l'on recherche la cause des décès on trouve presque toujours mentionnée une infection bronchique ou pulmonaire : pneumonie, atteinte pulmonaire grippale (VON GIERKE, KRAKOVER, LINDSAY). Le malade de SMITH BELLINGHAM, O'FLYNN présentait des bronchiectasies au niveau des deux lobes inférieurs ; il mourut au cours d'une crise de dyspnée paroxystique.

Certes on pourrait incriminer à la base de ces complications l'existence d'altérations pulmonaires secondaires aux perturbations du métabolisme lipidique. On sait en effet quel rôle joue cet organe dans la lipodiérèse et la lipopexie. Toutefois nous croyons que cette interprétation serait ici osée. La fréquence des affections broncho-pulmonaires dans la mortalité infantile ne nous permet pas de reconnaître une prédisposition spéciale chez les enfants atteints de glycogénose.

ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC CLINIQUE

Le diagnostic positif de la maladie glycogénique est basé sur un faisceau d'arguments qui lorsqu'il est complet doit entraîner la conviction.

CLINIQUE

— L'existence d'une importante hépatomégalie datant des premières semaines de la vie.

— Chez un enfant d'aspect floride, dont l'habitus est parfois spécial par suite d'une adiposité à caractères particuliers.

— A l'examen duquel on trouve une série de signes négatifs, d'une importance considérable, et que nous ne nous lasserons pas de répéter :

— Il n'y a pas de grosse rate.

— Pas de circulation collatérale, ni d'ascite.

— Aucun signe clinique d'insuffisance hépatique.

— Aucun antécédent infectieux ou toxique.

C'est devant ce tableau qu'il faut savoir penser à la maladie glycogénique et lui chercher des preuves biologiques

BIOLOGIE

Deux arguments sont indispensables pour porter le diagnostic, dans l'état actuel de nos connaissances :

A. — L'absence de réponse glycémique à l'adrénaline ;

B. — L'absence de signes d'insuffisance fonctionnelle du foie aux multiples épreuves d'exploration de cet organe.

Quant à l'hypoglycémie, aux troubles lipidiques, et à la cétonurie, s'ils sont des éléments fondamentaux, ils

peuvent être discrets ou masqués, et leur absence ne peut faire rejeter le diagnostic. Il en est autrement des deux premiers éléments que nous proposons pour appuyer le diagnostic positif de la maladie.

A. — Nous avons insisté sur le fait que dans tous les cas certains de surcharge glycogénique, la glycémie n'était pas ou très peu influencée par l'injection d'adrénaline. Rappelons que ROSENTHAL, MANN et MACATH considèrent que l'adrénaline n'agit que par l'intermédiaire du foie puisqu'elle reste sans action sur l'animal hépatectomisé quelle que soit la charge en glycogène du muscle, et qu'on peut ainsi considérer cette épreuve comme un test de glycogénolyse hépatique.

Inversement existe-t-il en dehors des polycories glycogéniques une telle fixité du sucre sanguin en présence de l'injection d'adrénaline ?

1^o Dans une affection autre que celle qui nous occupe l'hormone médulosurrénale reste inactive : c'est le cas de l'*hyperinsulinisme*. Comme dans le cas classique de carcinome langerhansien si bien étudié par WILDER. Ici il y a, à notre avis, neutralisation directe du principe hormonal par son antagoniste. JIRASEK en montrant dans un cas d'adénome des îlots de Langerhans, le retour à la normale de l'hyperglycémie adrénalinique après l'intervention chirurgicale, alors qu'elle était faible avant, confirme cette manière de voir.

Mais dans ce cas le diagnostic clinique est rendu facile par la présence des accidents paroxystiques caractéristiques qui accompagnent la chute non compensée de la glycémie, dès que cesse l'apport hydrocarbone. Dans ce cas par contre, n'existe pas l'hépatomégalie, et il n'y a pas hypersensibilité à l'insuline, ni acétonurie.

2^o Le même phénomène se rencontre dans certains cas de stéatose, lorsque le foie est intégralement obstrué par la surcharge lipidique et pratiquement exclu ; l'organisme se comporte comme il le fait après hépatectomie.

Les stéatoses constituant une maladie proche de la polycorie glycogénique nous en reparlerons au chapitre des parentés morbides.

B. — Quant à *l'intégrité fonctionnelle* du foie, elle apparaît également comme une des bases essentielles du diagnostic.

Si certains auteurs ont fait une réserve sur la possibilité d'apparition de signes discrets de cirrhose sur un foie irrité depuis des années par une surcharge excessive, pratiquement ils n'existent pas chez nos enfants qui guérissent avant. Chez eux le seul signe pouvant être rattaché à une perturbation fonctionnelle du foie a été l'urobilinurie.

Par contre certains tests d'insuffisance hépatique doivent être recherchés car leur réponse négative est un des éléments du diagnostic positif.

C'est ainsi que BEUMER et LOESCHKE ont proposé l'épreuve de la surcharge de graisse : ils donnent à leurs malades à jeun, le matin 150 centimètres cubes, de crème, contenant 28,4 % de graisse et ils étudient la courbe de lipémie ; normalement la valeur maxima est atteinte après 4 heures, et la lipémie a retrouvé son chiffre initial après 8 heures. Dans la maladie glycogénique les auteurs montrent que la teneur en graisse et cholestérol du sang s'élève considérablement et que le taux n'est pas revenu à la normale après 24 heures ; alors que dans les lésions cirrhotiques du foie, il n'y a pas de majoration notable des valeurs lipémiques du sérum. VAN CREVELD discute ce test dont la valeur ne paraît plus actuellement aussi définitive.

A côté de cette épreuve il faut signaler l'étude classique de la galactosurie provoquée telle qu'elle a été codifiée par le professeur FIESSINGER et peut-être aussi l'étude des variations glycémiques après absorption de dioxyacétone préconisée par LINNEWEL. Ce dernier donne la ration à jeun 15 à 25 grammes de dioxyacétone puis dose ensuite dans une série d'échantillons la dioxyacétone dans le sang par la méthode de CAMPBELL. Dans la maladie glycogénique il ne trouve pas de traces de dioxyacétone dans le sang alors que dans les cirrhoses la concentration est plus élevée que normalement.

Puis la méthode moins utilisée de ALTHANSEN-MANCKE : au cours de laquelle le malade reçoit à jeun 10 unités d'insuline sous cutanée et 20 minutes plus tard 25 grammes de glucose dans 200 centimètres cubes d'eau ; enfin plus tard

un demi-litre d'eau. La glycémie dosée 3 heures après cette absorption montre, si on la compare avec la glycémie à jeun, une différence de 20 mmgr. $\%$. Dans les deux cas de BIEDERMANN et HERTZ ces valeurs furent normales. Tandis que dans les cirrhoses, au début surtout, la différence est accentuée.

Enfin on pourrait encore employer comme le font BIEDERMANN et HERTZ : l'épreuve de MORAWITZ-MANCKE. Après quelques jours de régime pauvre en eau et en albumine, le malade reçoit à jeun 25 grammes de gélatine dans 200 centimètres cubes d'eau puis un 1/2 litre d'eau. On dose ensuite les acides aminés dans les échantillons d'urine des 4 premières heures et l'on compare avec les chiffres de la veille : chez les sujets normaux et dans le cas de maladie glyco-génique étudiée par BIEDERMANN et HERTZ, la majoration reste inférieurs à 15 $\%$. Dans les cirrhoses, elle est plus élevée.

Le plus souvent, une seule de ces épreuves est faite comme contrôle et les dosages chimiques classiques suffisent à confirmer l'intégrité des fonctions hépatiques par les dosages :

- Bilirubine du sérum.
- Sérine et globuline.
- Cholestérol libre.
- Cholestérol esthérifié.

Diagnostic différentiel

Nous ne nous attarderons pas à discuter le diagnostic de tous les gros foies de l'enfance ; lorsque celui-ci peut être posé par le contexte que révèle un examen clinique méthodique et complet.

Certes il peut y avoir des foies cardiaques qui paraissent isolés alors qu'existe une symphyse péricardique latente d'origine tuberculeuse ; ou un gros foie qui soit de prime abord la seule manifestation d'une syphilis du nourrisson ; mais une enquête un peu poussée a vite raison de ces difficultés.

Nous ne discuterons pas non plus :

— *La maladie de GAUCHER* où à l'hépatomégalie est associé une splénomégalie très importante, où existe de l'anémie et de la pigmentation cutanée, des signes neurologiques spéciaux formés d'apathie pouvant aller jusqu'à un état comateux et d'hypertonie progressive qui est celle de l'atrophie corticale progressive. Rappelons toutefois que la profonde incisure qui encoche le foie glycogénique peut faire prendre son lobe gauche largement développé pour une grosse rate. et répétons que BELLINGHAM SMITH a publié un cas de maladie glycogénique sous la rubrique de maladie de GAUCHER. Dans cette dernière affection la ponction de la rate retire les grandes cellules dites de Gaucher contenant la cêrasine.

— De même pour la *maladie* de NIEMANN-PICK où existe une grosse rate ; ici la maladie est beaucoup plus sévère et les enfants meurent du 7^e au 10^e mois dans la cachexie. L'examen du sang montre un sérum lactescent possédant un taux élevé de cholestérine. La substance accumulée est ici du groupe des phosphatides.

Le diagnostic ne se pose pas avec la 3^e des maladies classiques où sont accumulés des produits pathologiques à savoir la *maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN*.

Ces affections qui sont aussi des maladies de surcharge s'opposant aux polycories, car dans ces dernières le produit accumulé est un métabolite physiologique de réserve stocké dans les cellules nobles alors que dans les premières les produits emmagasinés sont des lipoïdes siégeant le plus souvent dans les cellules réticuloendothéliales dont elles altèrent les fonctions.

— Nous retiendrons le diagnostic des *tumeurs malignes* du foie, en règle primitive, donnant un gros foie solitaire. Le diagnostic peut être très difficile et nécessiter une laparotomie exploratrice. Toutefois, le plus souvent, la consistance dure du foie, l'altération de l'état général, et l'évolution progressivement croissante de l'hépatomégalie suffisent à apporter la conviction de malignité.

— Nous discuterons surtout les *cirrhoses* s'accompagnant de troubles du métabolisme hydro-carboné et où manquent les signes accompagnateurs classiques.

Il existe de nombreuses cirrheses dans lesquelles est notée une hypoglycémie d'origine hépatogène. Dans les cas de cirrhose décrits par WARKANY et HALBERTSMA existait à côté de l'hypoglycémie une acétonurie. Si l'on tient compte du fait que des cirrheses d'installation récente peuvent ne se traduire que par un minimum de perturbations fonctionnelles on conçoit les difficultés considérables auxquelles peut se heurter le diagnostic.

Enfin il est des cirrheses congénitales, souvent familiales, sur lesquelles a insisté le Professeur DEBRÉ dont les circonstances d'apparition contribuent encore à donner le change.

Ainsi HARNAPP rapporte l'observation d'une cirrhose vérifiée anatomiquement où n'existait : ni grosse rate, ni ascite, ni urobilinurie et où l'on constatait par contre des troubles métaboliques comparables à ceux de la maladie glycogénique : hypoglycémie et acétonurie à jeun. Mais même dans ce cas, les deux éléments que nous avons avancés comme base du diagnostic positif permettent de rejeter la glycogénose.

— Ce sont des signes discrets d'insuffisance hépatique : la tolérance au fructose était légèrement diminuée et la globuline sanguine à 2,48 % ce qui était nettement élevé pour l'âge du malade (1 mois 1/2).

— C'est surtout l'existence d'une réponse normale à l'adrénaline.

Nous-mêmes avons eu l'occasion d'observer dans le service de notre maître le Professeur DEBRÉ à l'Hôpital Hérold un certain nombre de cas où le diagnostic clinique était difficile. Nous en citerons 2 à titre d'exemple.

1^o Un cas de cirrhose qui nous en avait imposé au premier abord pour une glycogénose, c'est celui de l'enfant Tou.

Amené à la consultation à l'âge de 3 mois 1/2 le 21 février 1939, il est né à terme pesant 6 kilogrammes. C'est le 8^e enfant ; il présente un abdomen volumineux qui a attiré l'attention de ses parents depuis une quinzaine de jours. Le palper découvre un foie énorme : l'hypertrophie hépatique porte sur les deux lobes, le foie est ferme homogène, non douloureux, son bord inférieur est tranchant. La rate n'est pas grosse il n'y a ni ascite ni circulation collatérale. L'appétit est normal. Il n'existe pas d'antécédents toxiques ou

infectieux. Les réactions sérologiques sont négatives. Par ailleurs l'examen ne révèle rien d'anormal, il est seulement à noter l'existence d'une pyodermite. Les examens paracliniques donnent les résultats suivants : dans les urines traces d'albumine. Glycémie normale : une fois 1 gramme une autre fois 1,49 gr. %. Les lipides totaux du sang sont normaux, 8 p. mille. Taux d'urée, 0,25. Albumine totale, 43,68 ; sérine, 31,99 ; globuline, 11,69 ; rapport 2,8, donc pas d'augmentation des globulines et rapport normal. Calcium à 0,09 p. mille ; phosphore 0,038 p. mille. En résumé : il existait une énorme hépatomégalie très bien supportée isolée cliniquement et ne s'accompagnant pas de symptômes d'insuffisance hépatique, apparue insidieusement dans les premiers mois de la vie. Aussi malgré l'absence d'anomalie dans la répartition des graisses périphériques et malgré la valeur normale de la glycémie, est-ce vers le diagnostic de polycorie glycogénique que nous nous sommes d'abord tournés.

Nous avons perfusé le sérum de cet enfant suivant notre technique biologique : cette épreuve nous montra que le pouvoir glycolytique du sérum était normal et nous acquîmes la certitude qu'il ne s'agissait pas là d'une glycogénose (Cf. Exp. n° 18).

Le chirurgien nous en donna la preuve en pratiquant une biopsie hépatique. Sur le fragment de foie n'existait aucune surcharge glycogénique, il n'y avait pas de graisse, mais une hyperplasie du tissu conjonctif.

Pouvons-nous conclure ici à la cirrhose : ce n'est pas certain puisqu'il n'existe pas ici les bandes fibreuses classiques qui lobulent le parenchyme associées à une hyperplasie des cellules hépatiques elles-mêmes ; il faudrait employer ici encore la dénomination un peu paradoxale de cirrhose jeune, sans signes d'insuffisance hépatique.

2° Plus instructif encore a été le cas de l'enfant Kay, examiné en juin 1939 à l'âge de 18 mois. Il s'agit d'une fillette chez laquelle la mère a remarqué une augmentation progressive du volume du ventre dont le début remonte aux premiers mois de la vie. A l'examen cette hypertrophie est explicitée par un foie volumineux mesurant 13 centimètres sur la ligne mamelonnaire droite, ferme, lisse, indolore. Ici aussi l'hépatomégalie est isolée, la rate n'est pas perceptible, il n'existe pas de symptôme d'hypertension portale.

Dans ce cas, existe un retard dans le développement statural. La courbe de poids qui avait dessiné une ascension rapide pendant les deux premiers mois marquait depuis une pente très faible. De plus le faciès de l'enfant évoque celui des polycories glycogéniques :

La figure est ronde avec des joues volumineuses légèrement tombantes, contrastant avec un nez petit et une petite bouche. Toutefois il n'existe pas de troubles de la répartition des graisses, mais nous savons combien ce symptôme est inconstant dans la polycorie glycogénique. De plus il existe dans ce cas une hypoglycémie à 0,83 à un examen, et 0,62 à un autre.

Après absorption de 10 grammes de glucose les valeurs glycémiques suivantes sont obtenues :

Heures	Chiffres de glycémie
—	—
0'	0,62
30' après absorption	0,99
60'	1,11
105'	1,32
150'	0,87

La flèche glycémique est de 0,70 donc élevée. La réaction est allongée la durée totale est de 175 minutes et l'aire de la réaction est augmentée : 1 au lieu de 0,30 à 0,40 (résultat comparable à ceux observés dans nos 2 observations de glycogénoses). Cholestérol sanguin : 1,80. La bilirubinémie est normale : 0,009 p. mille.

Dans les antécédents de l'enfant un seul fait à retenir : un ictère en apparence banal.

Donc ici il existe un gros foie chronique apparu dans les premières semaines de la vie, parfaitement supporté, et s'accompagnant d'hypoglycémie et de troubles de l'utilisation des glucides sans signes d'insuffisance hépatique. Le diagnostic de glycogénose a été soulevé. Et c'est, ici encore, le résultat de l'injection d'adrénaline et de la perfusion du sérum suivant notre technique qui nous l'ont fait rejeter.

L'injection d'adrénaline a produit en effet une violente réaction hyperglycémique (Cf. fig. 13).

Heures	Chiffres de glycémie
—	—
0'	0,83
30' après injection	1,53
60'	1,91
105'	1,56
155'	2,22

Et l'exploration du pouvoir glycogénolytique du sérum de l'enfant nous a montré comme l'indique notre protocole à la fin de la thèse (Cf. Exp. n° 19) que l'activité était forte. Nous avons donc

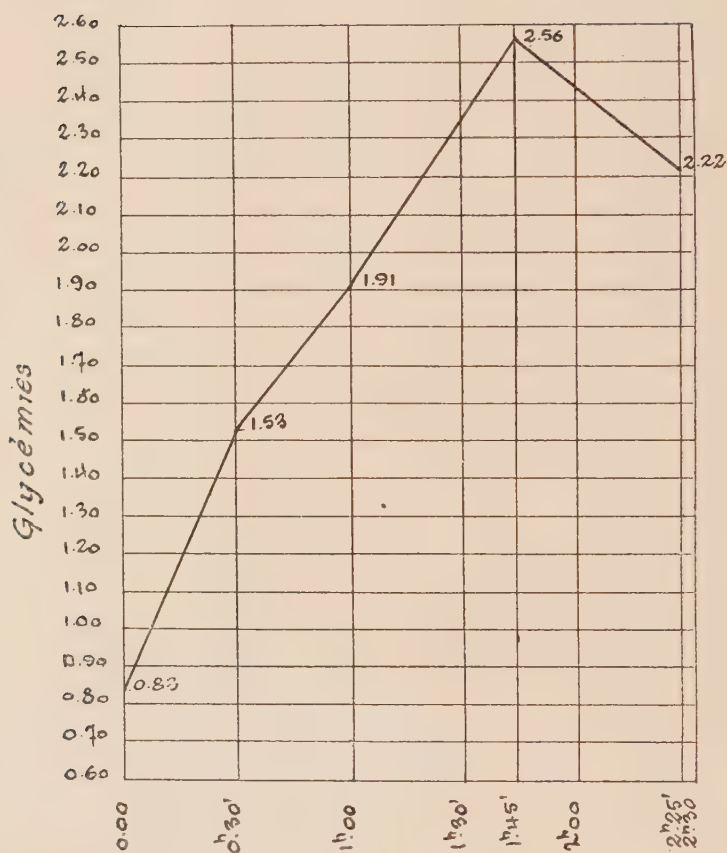


Fig. 13. — Kay. Hyperglycémie adrénalinique.

cru être en droit de rejeter le diagnostic de polycorie glycogénique. Par contre nous n'avons pas pu en l'absence d'examen biopsique affirmer la nature de cette hépatomégalie.

Nous croyons en effet qu'en dehors des hépatomégalies relevant de maladies tranchées et connues, et en dehors même du vaste cadre des cirrhoses de l'enfant il existe chez ce dernier des hypertrophies hépatiques chroniques dont la nature reste encore obscure et auxquelles se heurte fréquemment le médecin. Toutefois dans le cadre de notre sujet il nous suffit de pouvoir rejeter ces faits hors du cadre maintenant précis de la polycorie glycogénique.

Diagnostic de laboratoire

Lorsque la clinique est insuffisante pour apporter la certitude du diagnostic, il nous reste deux séries d'épreuve à pratiquer.

1^o *La recherche expérimentale de l'hormone hypophysaire* dans le sérum du malade en utilisant le foie de grenouille préalablement insuliné et en perfusant le sérum en présence d'adrénaline.

Nous avons dit que cette épreuve nous avait paru jusqu'ici utile lorsque le diagnostic étiologique d'une hépatomégalie du nourrisson restait hésitant (Cf. Expérimentation).

2^o *La ponction du foie* faite avec une aiguille pas trop grosse est une technique facile et sans danger. Les frottis colorés par la gomme iodée ou la Méthode de Best mettent en évidence les cellules hépatiques gonflées et chargées de glycogène (Cf. obs. I).

Enfin lorsque la ponction est insuffisante et surtout lorsque la crainte d'une tumeur maligne justifie qu'on risque cette intervention la *biopsie* apportera la conviction.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les données anatomiques concernant les hépatomégalies glyco-géniques reposent sur un certain nombre d'autopsies et de biopsies où les colorations spéciales et les techniques chimiques apportèrent la certitude du diagnostic.

1^o *Les autopsies* ont été pratiquées par : VON GIERKE (3 cas) ; UNSHELM (1 cas étudié par KIMMELSTIEL) ; BISCHOFF (1 cas) ; SCHEIDEGGER (1 cas) ; KRAKOWER (2 cas) ; FABER (1 cas) ; BELLINGHAM SMITH (1 cas) ; LINDSAY (1 cas).

2^o *Les biopsies* ont été faites et examinées par LOESCHKE ; PUTSCHAR, SCHALL, KRAKOWER, LINDSAY.

Dans tous ces cas, que nous retiendrons seuls ici, existe une hépatomégalie qui domine l'état anatomique comme elle dominait l'histoire clinique. Les autres organes sont souvent atteints, à côté du foie par la surcharge glyco-génique. Parfois cette accumulation entraîne une augmentation de volume du viscère intéressé, c'est rare. Il existe pourtant des formes anatomiques :

— Hépatorenomégaliques.

— Hépatocardiomégaliques.

Le plus souvent la majoration de poids des viscères, en dehors du foie, est très discrète ou même absente et c'est l'examen histologique seul qui découvre la surcharge glyco-génique.

Nous n'envisagerons pas ici les résultats anatomiques concernant certaines formes particulières de cardiomégalies isolées, où existe une accumulation de glycogène et que le contexte clinique ne permet pas d'intégrer dans le cadre de la maladie glyco-génique. Ces aspects spéciaux seront étudiés au chapitre des « Parentés morbides ».

A. — L'Hépatomégalie glycogénique

L'augmentation de volume du foie est considérable. L'organe pèse :

— 2 kilogrammes chez la fillette de VON GIERKE décédée à 8 ans.

— 2 kgr. 750 chez sa seconde malade (14 ans 10 mois ; le poids est ici deux fois et demi au moins plus élevé qu'il ne devrait être).

— 2 kgr. 150 dans le cas de LINDSAY : 4 fois le poids normal pour l'âge.

— 1 kgr. 650 dans le cas de UNSHELM dont l'enfant avait 19 mois.

— 2 kgr. 550 dans celui de SMITH BELLINGHAM et O'FLYNN (6 ans).

— 0 kgr. 425 chez le nourrisson de FABER âgé de 27 jours et pesant 2.300 grammes.

— 0 kgr. 705 dans un cas de KRAKOWER au lieu de 188 grammes.

— 1 kgr. 213 dans son second cas au lieu de 288 grammes.

La forme de l'organe n'est pas modifiée ; l'augmentation de volume est globale et porte également sur les deux lobes. La surface est lisse, parfois glacée, sans signes de périhépatite. La couleur est brun jaunâtre ou brun rougeâtre. La consistance est ferme sans être dure. La tranche de section apparaît homogène.

Les échantillons de foie prélevés, pour pouvoir donner tous les renseignements attendus doivent être traités :

— Les uns par les fixateurs habituels : formol en particulier ;

— Les autres par l'alcool absolu. Seule cette fixation permet les techniques électives pour la mise en évidence du glycogène.

Dans les flacons contenant les fragments conservés dans le formol apparaît en peu de temps une opacification du liquide (VON GIERKE, HUMPHREYS et KATO ; DUPÉRIE et MAUPÉTIT).

L'adjonction d'alcool au formol donne naissance à un pré-

cipité de nuages blancs qui se colorent par le lugol attestent ainsi sa nature glycogénique.

A. — Avec la coloration par l'hématéine éosine on trouve un aspect uniforme dans tous les lobes et sur toutes les plages d'un même lobe. Ce qui frappe d'emblée, c'est le gonflement considérable des cellules hépatiques, tassées les unes contre les autres. Elles sont augmentées de volume, distendues comme des ballonnets. Leurs contours très nets et leurs protoplasmes clairs leur donnent l'aspect de « cellules végétales » (VON GIERKE et LOESCHKE). Le protoplasme qui ne se colore que très mal et très faiblement par les colorants habituels a parfois un aspect vide (SARLACH, SMITH BELLINGHAM). Ailleurs on y distingue un réseau très fin limitant des gouttes claires : c'est l'image « en mousse de savon » décrite par PUTSCHAR. Le noyau rond, non augmenté de volume, riche en chromatine occupe le centre de la cellule. Parfois il y a deux noyaux dans la même cellule.

Cet état des cellules hépatiques est très caractéristique.

Par ailleurs cette coloration permet d'apprécier les autres éléments hépatiques.

La capsule de Glisson n'est pas hypertrophiée (LOESCHKE). Le tissu conjonctif a une disposition et une abondance en règle normales. L'architecture n'est pas modifiée. Quelques exceptions ont pourtant été décrites dans des cas certains d'hépatomégalias glycogéniques. UNSHELM ne reconnaît pas la lobulation habituelle du foie qui paraît divisé en petits lobules séparés par des cordages. Il constate une nette augmentation du tissu d'union interlobulaire. De même BELLINGHAM SMITH et O'FLYNN notent une invasion du parenchyme par de fines bandes de tissu conjonctif. Ce tissu est ici condensé dans les espaces portes. LINDSAY indique également l'existence de figures histologiques de « cirrhose jeune ».

En fait dans tous ces cas il est fait mention uniquement d'un certain développement du tissu conjonctif sans fibrose véritable. UNSHELM ajoute que dans son cas il existait de petits infiltrats de cellules rondes dans le tissu conjonctif.

Les canaux hépatiques ne sont pas altérés, parfois ils contiennent des gouttes de graisse (VON GIERKE ; UNSHELM).

Les vaisseaux sont normaux. HAMPERL, étudiant le cas décrit par HARNAPP précise que les capillaires sont étroits et resserrés par les cellules hépatiques tuméfiées, de même KRAKOWER.

B. — *Coloration de Best.* — Pour mettre en évidence le glycogène il faut employer de très petits fragments de foie placés dans l'alcool absolu et ainsi rapidement fixés jusqu'au centre. Après un séjour de 24 heures dans l'alcool, les pièces sont incluses dans la paraffine. Les coupes obtenues doivent être manipulées avec précaution afin d'éviter le contact avec l'eau. Elles ne sont pas collées à l'eau albumineuse.

Certaines coupes sont colorées d'emblée.

D'autres, à titre de comparaison subissant d'abord une digestion par la salive qui hydrolyse le glycogène et permet de vérifier la disparition de la coloration élective dans les zones qui étaient occupées par le glycogène.

On peut employer comme colorant la gomme iodée. Mais l'emploi du carmin de Best donne de plus belles préparations se conservant mieux. La coupe traitée par le xylol, puis l'alcool est mise en contact pendant 5 à 10 minutes avec le carmin de Best, puis soumise à l'action d'un liquide différenciateur approprié jusqu'à ce que ce dernier n'entraîne plus de colorant rouge. Après un nouveau traitement par l'alcool, puis le xylol la coupe est montée avec du baume du Canada. Rappelons que la glycogénolyse des pièces prélevées est si faible qu'on peut obtenir de bonnes préparations en utilisant des fragments conservés sans être fixés pendant plusieurs jours.

Les coupes apparaissent au premier abord complètement rouges, tant le glycogène y est abondant.

Un examen plus attentif permet de découvrir dans le protoplasme des cellules hépatiques la présence des gouttelettes glycogéniques :

— tantôt fines (UNSHLM, HUMPHREYS et KATO) mesurant environ le $1/10$ du diamètre nucléaire (PUTSCHAR).

— Tantôt petites encore mais atteignant le $1/4$ du volume nucléaire (VON GIERKE).

— Tantôt volumineuses pouvant atteindre le volume du noyau.

Le plus souvent existent simultanément des grains de tailles inégales. La forme de ces dépôts est variable, ils sont soit arrondis, soit ovalaires, soit « en mottes ». Ces gouttes de glycogène encombrant tout le protoplasme de toutes les cellules hépatiques. Leur abondance en rend difficile la localisation. La plupart des auteurs notent que le noyau cellulaire est libre de glycogène. LOESCHKE pourtant, à l'examen d'une biopsie trouve du glycogène dans quelques noyaux qui apparaissent alors gonflés. SCHALL et PUTSCHAR croient également constater cette surcharge nucléaire.

Dans les cellules de Kupfer il n'existe le plus souvent pas de surcharge. Toutefois WOLFF en a signalé une dans son cas. On trouve également quelquefois des dépôts dans les cellules épithéliales. VON GIERKE en observe, tapissant les parois des capillaires dans les régions par ailleurs libres de glycogène et où la discrimination est plus aisée. Mais ces surcharges restent comme les précédentes au second plan. Si toutes les cellules nobles du foie sont ainsi touchées par la surcharge, VON GIERKE signale pourtant dans son 3^e cas des îlots qui apparaissent clairs après coloration au carmin de Best et où l'accumulation glycogénique est absente. Ces plages ne sont pas visibles macroscopiquement. Peut-être faut-il voir là des cellules qui se libèrent du processus pathologique et interpréter ce fait comme un élément de pronostic favorable. Il faut insister sur ce point important : c'est à l'accumulation de glycogène elle-même et à elle seulement qu'est due l'augmentation de volume du foie. Il s'agit là d'une surcharge au sein d'une cellule normale ne présentant aucun signe de dégénérescence.

C. — *Coloration par le Soudan.* — Elle met souvent en évidence la présence de graisse à côté du glycogène dans les cellules hépatiques. VON GIERKE : 1^{er} cas. BELLINGHAM SMITH et O'FLYNN trouvent des quantités considérables de graisses neutres au niveau des espaces portes. HUMPHREYS et KATO ne rencontrent la graisse que dans un petit nombre de cellules péricentrales. ESSER et SCHEIDEGGER constatent

la présence de beaucoup de graisse. PUTSCHAR apprécie une faible surcharge graisseuse assez également répartie et formée de gouttelettes de taille moyenne situées à l'intérieur du protoplasme des cellules hépatiques. KRAKOWER rapporte 3 cas où la surcharge lipidique était associée au dépôt glycogénique chez des enfants de 5 mois, 1 an et 8 ans. Par contre LINDSAY signale que dans son cas, à côté d'un taux de glycogène triple de la normale, la graisse est évaluée au $1/3$ de la quantité habituelle.

D. — *Dosage du glycogène.* — Les dosages chimiques viennent confirmer le taux élevé du glycogène contenu dans le parenchyme hépatique :

— SCHONHEIMER dans le premier cas de VON GIERKE trouve en 1929 10,43 gr. % de matière fraîche et 33,72 gr. % de matière sèche.

— UNSHELM apporte les chiffres suivants : 14,29 % de matière fraîche et 47,68 % de matière sèche.

— FABER trouve 15,3 % de matière fraîche.

— VAN CREVELD : 9,13 %.

— WOLFF : 11,7 %.

— HERTZ : 4,12 %.

Rappelons que POPPER et WOZASECK sur 177 foies trouvent un taux maximum de 6,17 gr. /% de matière fraîche après mort rapide et 8,50 % dans un diabète sucré. BURCHARD sur 44 nourrissons et enfants trouve un taux maximum de 5,2 % dans un cas de diphtérie.

B. — Le rein dans la maladie glycogénique

VON GIERKE rappelle que d'après LUBARSH l'épithélium du rein embryonnaire humain contient des quantités importantes de glycogène. Il pense ainsi que le rein acquiert d'abord le pouvoir de faire la synthèse du glycogène et n'aurait que plus tard la faculté de le lyser. En effet le rein normal de l'adulte ne contient pas de glycogène. On conçoit que dans la maladie glycogénique la non apparition d'un des facteurs glycogénolytiques entrave la libération secondaire.

Un phénomène analogue se produirait au niveau du foie. La surcharge glycogénique rénale n'a pas été trouvée isolée mais associée à l'hépatomégalie comme dans le cas princeps de VON GIERKE. L'augmentation de volume de l'organe est proportionnellement beaucoup moins importante qu'au niveau du foie ; elle peut être surtout nette sur l'un des reins.

— Dans le cas de VON GIERKE, le rein droit pesait 120 grammes et le gauche 125 grammes, c'est-à-dire un poids sensiblement double de la normale.

— UNSHELM chez un enfant âgé de 19 mois observe un poids de 45 grammes pour chaque rein.

— HUMPHREYS et KATO de 65 grammes au lieu de 50 grammes.

La surface du rein est lisse. La surcharge siège en des points variables : à la fois dans la médullaire et la corticale. Dans les deux premiers examens de VON GIERKE ce sont les cellules des tubes contournés et de la pièce principale qui apparaissent claires et chargées de glycogène. Dans le premier cas existent en outre quelques traces de glycogène dans les cellules des glomérules. Dans sa 3^e autopsie VON GIERKE note que les tubes contournés sont libres. Dans l'épithélium de l'anse de Henlé on voit de place en place de petites quantités de glycogène ; mais ici c'est surtout au niveau des glomérules et des capsules de Bowman que le glycogène est abondant. L'auteur ne retrouve pas l'infiltration de la pièce principale. Dans les capillaires et quelques fois dans les tubes urinaires il trouve quelques leucocytes chargés de glycogène.

Dans le cas de UNSHELM examiné par KIMMELSTIEL il existe des traces de glycogène dans l'épithélium de l'anse de Henlé, dans la pièce intercalaire. Le glycogène est plus abondant dans les tubes collecteurs. On en retrouve dans les glomérules et la lumière des tubes droits. La localisation du polysaccharide semble indiquer qu'il est en voie d'élimination. C'est une répartition analogue à celle observée dans le diabète.

Dans la pièce anatomique de HUMPHREYS et KATO les cellules des tubuli médullaires sont pâles, contenant de grandes quantités de glycogène ; celui-ci est moins impor-

tant dans l'anse de Henlé et les tubes contournés. Il existe en outre des gouttelettes de graisse abondantes dans l'épithélium des tubes corticaux.

VAN CREVELD remarque la localisation du glycogène au niveau des tubes contournés de 2^e ordre et des tubes collecteurs. PUTSCHAR observe des dépôts assez peu importants surtout dans les tubes collecteurs. ANTOPOL chez un nourrisson remarque qu'un grand nombre de glomérules ont encore leur forme fœtale, beaucoup contiennent du glycogène ; il en existe également dans la capsule de Bowmann et dans la partie proximale et distale des tubes contournés, des tubes collecteurs et des voies d'excrétion.

Dans l'ensemble le glycogène est le plus souvent accumulé d'une part dans les tubes médullaires, d'autre part dans les glomérules. Il n'est pas étonnant de voir cette fixation élective comme dans le diabète, puisqu'il existe une affinité définie pour certains territoires rénaux.

Dans aucun cas n'est rapportée l'existence de signes de néphrite ou de lésions vasculaires.

DOSAGE CHIMIQUE

Ici encore les dosages chimiques corroborent les résultats histologiques : VON GIERKE dans les reins de son premier malade apprécie un taux de 6,53 % de matière fraîche et 36,82 % de matière sèche en glycogène. WOLFF, FABER rapportent des chiffres comparables. Or on sait qu'il n'existe que des quantités minimales de glycogène dans le rein humain normal. POPPER et WOZASECK, pratiquant des dosages dans une série de 26 cas trouvent comme valeur maxima : 1,64 % dans un cas de diabète sucré.

C. — Le cœur dans la maladie glycogénique

L'organe est de forme globuleuse, l'apex est rond formé par les deux ventricules. Les parois du cœur sont épaissies, surtout celles du ventricule gauche. Rappelons que chez

l'adulte normal l'épaisseur de la paroi du ventricule droit est de 2 à 5 millimètres et celle du ventricule gauche de 7 à 10 millimètres ; dans les cas sévères de surcharge glyco-génique ces chiffres peuvent être doublés et plus. Les cavités cardiaques sont souvent agrandies, en règle des accidents de défaillance cardiaque ont accompagné la complication pulmonaire qui a entraîné la mort. Le muscle à la coupe est rouge. Les valvules et les vaisseaux sont normaux.

HISTOLOGIE

L'aspect de la fibre cardiaque est bien spéciale et toujours semblable à lui-même quel que soit le cas clinique, aussi emprunterons nous ici la description histologique de la fibre cardiaque faite par POMPE dans son cas princeps, bien que nous dirons plus loin que de tels cas où l'hypertrophie cardiaque existe seule en dehors des altérations métaboliques générales nous paraissent devoir être rejetés hors du cadre de la maladie glycogénique.

POMPE examinant des coupes traitées par les colorants habituels s'exprime ainsi : c'était « un réseau de mailles rondes, ovales ou plus allongées dans lesquelles on retrouvait souvent un noyau soit au centre soit à la périphérie, parfois accolé à un bord. A un grossissement plus fort les cordons assez minces qui limitait les mailles parurent nettement striés par place, ce qui nous donna la conviction que nous avions à faire à des fibres musculaires cardiaques vacuolisées ; suivant l'incidence de la coupe des fibres, celles-ci constituaient les mailles rondes ovales ou plus allongées du réseau ».

Les fibres cardiaques cavitaires ont un volume beaucoup plus grand que normalement : dans le cas de SPRAGUE, le diamètre est deux fois plus grand que celui correspondant chez un enfant de même âge et environ la moitié de celui des fibres de l'adulte.

PUTSCHAR s'exprime d'une façon analogue : les fibres cardiaques montrent de larges outres avec une grande cavité centrale où apparaît un gros noyau foncé, tandis que les

myofibrines sont repoussées à la périphérie de la fibre musculaire.

Les colorations au Soudan confirment l'absence de graisse, et après coloration de Best toutes les lacunes que le colorant ordinaire avait laissé claires apparaissent d'un rouge violet.

Les analyses chimiques révèlent l'importance de la surcharge : dans les cas entrant dans le cadre de la maladie glycogénique celle-ci est beaucoup moins importante dans les cas de cardiomégalie isolée dont la pathogénie reste obscure : dans un cas de ce dernier type décrit par WOLFF, le glycogène atteignait 33, 2 % du poids total en matière sèche, dans cette observation existait d'ailleurs une atteinte assez diffuse du système musculaire prédominant, en dehors du cœur, au niveau de la langue où le taux de glycogène était de 35,3 % de matière sèche (alors que le chiffre indiqué comme normal par PIATER est de : 4,72 %).

D. — Les muscles dans la maladie glycogénique

Lorsque la surcharge est diffuse elle atteint en dehors du foie et du cœur le reste du système musculaire mais en règle cette surcharge n'est ici qu'un épiphénomène.

Les fibres musculaires offrent là encore un aspect caractéristique dès les premiers examens, elles présentent les mêmes cavités claires que les fibres cardiaques, les fibrilles à la périphéries tassées les unes contre les autres donnent une image en filet, à l'extrême celles-ci ne sont plus visibles et le sarcolème apparaît gonflé et vide. La diamètre des fibres peut atteindre le double de la normale.

KIMMELSTIEL trouve ces gouttes glycogéniques dans le quadriceps et la langue. HUMPHREYS et KATO décrivent ce « type anormal de dégénérescence vacuolaire » dans les droits abdominaux, le crémaster, les muscles intercostaux, les muscles du bassin. Par contre VON GIERKE ayant examiné des fragments de muscle diaphragmatique et de muscle du cou ayant séjournés 14 heures dans le formol n'y détecte qu'une faible quantité de glycogène.

L'atteinte des muscles squelettiques a été surtout décrite

dans les cas de cardiomégalie isolée sur lesquels nous reviendrons. Dans le cas de WOLFF nous avons déjà indiqué la surcharge considérable de la langue : ici le muscle était macroscopiquement augmenté de volume, atteint dans sa valeur fonctionnelle. Les fibres musculaires étaient très altérées. La coloration à l'hématoxyline des coupes traitées par la celloïdine, montrait la présence de grains de tailles inégales bleu foncé. WOLFF conclut que ces granulations témoignent de l'altération profonde de la fibre et représenteraient peut-être le produit de combinaison du glycogène qui serait libéré à la dislocation de la fibre avec les protéines ou les éléments du noyau. Ces faits dépassent ce que nous trouvons dans la maladie glycogénique proprement dite.

Enfin les *muscles lisses* peuvent eux-mêmes être parfois touchés de façon discrète par la surcharge : musculature des vaisseaux surtout, parfois de la vessie ou de l'intestin. Mais il fait se rappeler que le muscle lisse adulte contient normalement du glycogène (KALBERMATTEN).

E. — Les autres viscères dans la maladie glycogénique

Le système réticulo-endothélial peut être l'objet d'une surcharge en dehors du foie, mais celle-ci n'est jamais considérable, et ce tissu ne joue pas ici le rôle qu'il a dans les lipoidoses.

La rate examinée par KIMMELSTIEL contenait du glycogène.

Au niveau du *poumon*, on a signalé dans quelques cas la présence de glycogène dans les cartilages bronchiques (KIMMELSTIEL, HUMPHREYS et KATO).

L'atteinte du *système nerveux* a particulièrement retenu l'attention des auteurs qui ont cherché dans cette localisation la cause de certains troubles secondaires de la maladie qui pourraient être rattachés à une origine centrale : l'adiposité à type spécial notamment. SCHEIDEGGER signale que le cerveau de son patient est riche en glycogène.

Dans le cas d'UNSHELM, le glycogène apparaît comme la substance de base dans les méninges où il est accumulé en quantité énorme, alors que la corticalité du cerveau n'en est que finement empoussiérée. Par ailleurs, l'auteur dit que les cellules ganglionnaires des noyaux centraux elles-mêmes contiennent en abondance du glycogène qui s'accumule à la périphérie des cellules et s'étend dans les prolongements. L'épithélium épendymaire contient également des quantités dites géantes de glycogène.

Ces deux observations anatomiques restent isolées ; en tout cas, elles ne permettent pas de conclusions sur le rôle que peut jouer une telle infiltration dans le fonctionnement des cellules nerveuses.

F. — Les glandes endocrines dans la maladie glycogénique

I. — LE PANCRÉAS

A retenu d'abord l'attention des auteurs qui ont eu l'occasion d'une étude anatomique. VON GIERKE ne trouve pas de modifications des îlots de LANGERHANS et ne détecte pas de glycogène.

UNSHELM signale de discrètes altérations, il trouve quelques îlots de taille supérieure à la normale, ovalaires, paraissant étalés. La continuité de l'épithélium est interrompue et les cellules sont en amas irréguliers, avec un protoplasme étroit.

HUMPHREYS et KATO notent que les cellules acineuses prennent les colorants irrégulièrement ; tandis que quelques-unes sont bien remplies de granulations zymogènes, les autres ont un cytoplasme pâle et vacuolaire ; la nature du contenu des vacuoles n'a pu être déterminé.

FABER signale un élargissement des îlots et quelques autres signes relevant sans doute de l'infection. SIEGMUND, récemment, note une augmentation de la taille de quelques cellules de LANGERHANS.

Dans l'ensemble, les anomalies sont inconstantes, très discrètes, variables, ne permettent pas de conclusion sur la valeur fonctionnelle de l'organe.

II. — LES SURRÉNALES

Dans le premier cas de VON GIERKE, elles étaient atrophiées, aussi a-t-on systématiquement recherché ce signe au cours des autopsies ultérieures. A l'examen anatomique de son troisième cas publié en 1937. VON GIERKE trouve des glandes de volume normal, mais contenant du glycogène en deux endroits électifs : dans les cellules de la médullaire, mais ce fait n'est pas particulier à la maladie glycogénique et se retrouve dans d'autres affections, puis dans les cellules du tissu conjonctif de la capsule, surtout dans son feuillet viscéral. L'auteur trouve également une petite quantité de glycogène à la partie la plus externe de la corticale sans qu'il puisse conclure si elle siège dans celle-ci ou dans les endothélia capillaires.

UNSCHELM trouve des surrénales petites et hémorragiques ne contenant pas de glycogène.

Il a donc été décrit au niveau des surrénales : d'abord une imprégnation discrète du tissu conjonctif par du glycogène, fait sans intérêt pathogénique, puis, dans quelques cas, une hypoplasie glandulaire qui semble en désaccord avec l'absence de signes d'insuffisance surrénalienne *in vivo*. Pour interpréter cette atrophie, il faut tenir compte de l'affection aiguë qui a entraîné la mort.

Enfin, une largeur particulière de la cortico-surrénale a été signalée récemment dans un cas par SIEGMUND, l'auteur l'interprète comme un fait second, conséquence de troubles du système neuro-végétatif.

Aucune conclusion, là encore, n'est permise.

III. — LE CORPS THYROÏDE

Il est trouvé normal par VON GIERKE en 1937. Dans quelques cas il présente une image d'hypofonctionnement avec cellules basses et colloïde abondante, sur laquelle a insisté SIEGMUND. L'auteur rapproche cet aspect de celui qui est observé chez les animaux hibernants.

IV. — L'HYPOPHYSE

Cette glande a été souvent examinée sans que puisse être décrite de façon nette une anomalie histologique. Mais redisons encore, à cette occasion, combien l'étude histologique est une technique décevante lorsqu'on recherche une perturbation fonctionnelle discrète au niveau des glandes endocrines.

TRAITEMENT

La thérapeutique de la maladie glycogénique n'est pas encore précisée. Un grand nombre d'essais ont été faits par les différents auteurs, sans qu'aucun ait apporté de résultat décisif.

— Les uns ont pour but de réduire les anomalies métaboliques.

— Les autres voudraient pallier au trouble hormonal qui serait à la base de la maladie.

Le régime à indiquer à ces enfants a en premier lieu préoccupé les médecins. La plupart pour couvrir l'hypoglycémie et réduire l'acidocétose proposent un régime riche en hydrates de carbone et pauvre en graisse : c'est ce que fait VAN CREVELD. Cette attitude est d'ailleurs celle que choisissent spontanément les enfants ; c'est celle qu'ont adoptée nos patients. VAN CREVELD ne croit pas que cette alimentation favorise la surcharge hépatique. WOSTER DROUGHT soumet son malade à ce régime : ici les résultats sont moins favorables, l'enfant accuse de la fatigue et de la perte d'appétit.

NEUTEBOOT obtient de meilleurs résultats, dans son cas dont le diagnostic reste d'ailleurs fort douteux, avec un régime gras ; ce fait n'a pas été confirmé par les autres observations.

KUSTER recommande la prise de petits repas fréquents. Un apport important unique augmenterait le dépôt hépatique.

VAN CREVELD, se basant sur les travaux de BEST qui montra qu'on peut prévenir ou faire rétrocéder la dégénérescence graisseuse du foie chez les animaux de laboratoire par l'administration de choline par os, propose cette thérapeutique, pensant ainsi diminuer la charge grasse si sou-

vent associée à celle de glycogène dans la maladie polycorique. Il donne une dose initiale de 30 milligrammes, puis augmente la dose jusqu'à 600 milligrammes par jour. Après 5 mois il constate une diminution des corps cétoniques sans que soient modifiés les autres symptômes. La baisse de l'acétonurie persiste un certain temps après arrêt du traitement, puis disparaît ensuite chez la fillette.

LINNEWEEH, s'appuyant sur le fait que les perfusions d'acides biliaires à travers le foie de rana esculana majore la glycogénolyse, donne à ses malades 6 à 8 pilules par jour de chlorate de soude et lécithine. Après 3 mois il note une diminution de la circonférence abdominale de son patient associée à une augmentation satisfaisante du poids.

HARNAPP, préconise l'emploi de rayons X. Il obtient 4 à 5 jours après une séance de radiothérapie une diminution du volume du foie de 2 travers de doigt, mais après 3 semaines, l'organe reprend son volume initial. Il n'obtient pas d'autres modifications cliniques. Il pratique de nouvelles séances qui sont suivies de nouvelles rétrocessions. UNSHELM constate une amélioration remarquable par ce traitement dans un cas de diagnostic douteux. Tandis que SCHARFF n'obtient pas d'amélioration par une telle irradiation.

Avec VAN CREVELD, nous pensons que cette thérapeutique n'est pas justifiée et que puisqu'elle peut être dangereuse, doit être rejetée.

Plus intéressants sont les *traitements hormonaux*.

NEUTEBOOT administre de l'insuline à son malade, nous n'en voyons pas la raison.

HARNAPP remarquant que l'affection en général s'améliore et souvent même guérit à l'époque de la puberté, tente un traitement par l'hormone génitale : il administre un demi milligramme d'androstérone pro die pendant 8 semaines, sans obtenir de résultat. Il utilise de même le polyglandol qui se révèle aussi inefficace.

PARNASS et WAGNER employèrent l'extrait thyroïdien à fortes doses ce qui exagéra les troubles du métabolisme lipidique. VAN CREVELD employa ce même extrait chez son malade sans noter d'influence sur la glycémie ni sur la cétose.

D'autres auteurs employèrent des hormones à action glycogénolytique. RAUH et ZELSON rappelant l'hypoplasie surrénalienne trouvée dans le premier cas de VON GIERKE donnent ainsi de l'épinéphrine. Nous pensons que cette hormone ne doit pas être administrée isolément à ces enfants puisque seule, elle se révèle inactive sur la glycémie, partant vraisemblablement sur la charge glycogénique du foie. Mais nous pensons qu'elle peut être associée comme activant d'un autre traitement hormonal.

Et c'est le traitement par l'hormone hypophysaire qui nous semble le plus indiqué, puisqu'il nous apparaît comme un traitement substitutif et comme stimulant des autres glandes endocrines dont l'activité peut être en sommeil par suite du défaut de stimulines.

HERTZ a employé l'hypophysine sans remarquer d'influence sur la glycémie. VAN CREVELD estime que chez son malade qui a 16 ans présente un retard du développement génital, le traitement par l'hormone pituitaire est urgent : il préconise les préparations contenant les facteurs thyroïdope et gonadotrope.

Nous pensons de même que la thérapeutique doit être avant tout une thérapeutique hypophysaire de substitution, mais la difficulté réside dans l'obtention de bonnes préparations, actives, qui sont rares. Nous avons administré par voie intramusculaire à nos deux patients du Préloban Bayer : extrait total d'hypophyse antérieure de bœuf correspondant à environ 1,25 gr. de glande fraîche par ampoule. Malheureusement nos résultats ne furent pas probants.

Aussi devant l'inefficacité des extraits hypophysaires nous avons pensé employer une thérapeutique plus rationnelle encore, parce que non substitutive mais stimulante pour l'hypophyse elle-même : nous voulons dire la vitamine A.

Nous avons déjà rappelé comment le Docteur KEPINOV avait démontré l'action de stimulation qu'exerçaient les vitamines A et E sur la sécrétion hypophysaire (notons que ce serait par ce mécanisme que la vitamine A agirait sur la croissance). Ainsi avons-nous prescrit à nos malades une solution concentrée de vitamine A sous forme d'Amunine : 10 gouttes par jour par périodes de 10 jours. Malheureuse-

ment nous n'avons pas encore un recul suffisant pour juger de l'efficacité de ce traitement.

Signalons enfin que VON GIERKE a proposé récemment les essais d'implantation d'un petit fragment de foie d'animal, ou des injections sous cutanées de pulpe de foie stérile, ou de sang de diabétique non traité par l'insuline. Ces thérapeutiques nous semble moins bien adaptées à la polycorie glyco-génique. Et nous concluons en faveur :

- Des hormones anté-hypophysaires ;
- Et de la vitamine A.

PARENTÉS MORBIDES

Plutôt que de nous attarder à décrire des discussions différentielles qui ne se posent guère en clinique, nous voulons de parti pris rapprocher de l'hépatomégalie polycorique certaines maladies métaboliques qui lui sont apparentées au point de vue biologique et dont l'étude, faite à la lumière des données apportées par la polycorie glycogénique, permet des conceptions physiopathologiques d'ordre plus général.

Nous envisagerons ainsi successivement les problèmes posés par :

- Les vomissements cycliques de l'enfance.
- Les gros foies chez les enfants diabétiques.
- Les hypertrophies d'organes autre que le foie où se trouve amassé du glycogène.
- Enfin les stéatoses hépatiques.

I

Les vomissements cycliques de l'enfance

I. — CLINIQUE.

Rappelons la fréquence avec laquelle on retrouve dans les antécédents de malades atteints de polycorie glycogénique l'existence de crises de vomissements ne se distinguant pas de ceux décrits sous le nom de vomissements acétonémiques ou cycliques.

Inversement disons que le foie des enfants atteints de vomissements acétonémiques est souvent un peu gros.

Dans les deux cas les régimes gras sont mal supportés et

accentuent l'acidocétose ; et les régimes riches en hydrates de carbone apparaissent comme les plus favorables.

Ces faits nous font déjà pressentir que les perturbations métaboliques ont lieu dans le même sens dans les deux affections.

II. — BIOLOGIE.

— Dans les vomissements cycliques on constate également une hypoglycémie à la base des troubles métaboliques. Elle a été décrite pour la première fois par : HILLIGER puis KNOPFELMACKER. Elle a été confirmée par ROSS et JOSEPHS, FANCONI, CATHALO. GRIFFITH trouve dans un cas une glycémie de 0,20 gr., cette hypoglycémie précède la crise.

De même JOSEPHS a montré qu'un jeûne de courte durée abaisse la glycémie plus rapidement et plus fortement chez ces enfants que normalement ; une hypoglycémie accentuée pouvant se passer de tout signe clinique. L'augmentation de la fraction lipidique de la ration fait baisser la glycémie et peut faire apparaître les vomissements. Ce dernier fait a été confirmé par HILLIGER, SECKEL, STROM et dernièrement par ROSSIER dans sa thèse. HILLIGER reproduit dans un cas la crise par le jeûne.

— Les hyperglycémies alimentaires sont perturbées de façon variable ; le plus souvent la tolérance est abaissée, parfois au contraire des flèches élevées sont observées. ROSSIER rapporte des réponses fortes mais il ne précise pas à quel moment il pratique l'épreuve. En effet, HEYMANN a trouvé que les courbes d'hyperglycémie après dextrose, normale en dehors des périodes de vomissement s'élevaient plus haut et s'abaissaient plus lentement lors des crises. Ce retard est analogue à celui observé dans les glycénoses.

— SCHLOSS obtient une réponse relativement faible après adrénaline lorsque l'épreuve est faite immédiatement après l'arrêt des vomissements alors qu'elle est forte dans l'intervalle des accès. Il croyait à la pauvreté du foie en glycogène lors des vomissements. BILLIGHEIMER fait les mêmes constatations. Nous avons nous-mêmes observé dans un cas de

vomissement acétonémique une courbe aplatie en dehors des crises :

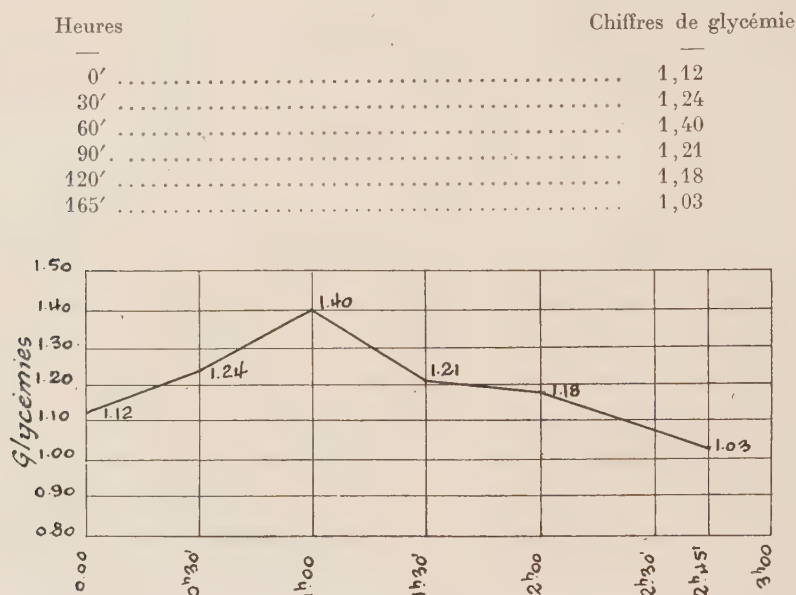


Fig. 14. — Dor. R. Hyperglycémie adrénalinique en dehors des crises de vomissements.

Tandis qu'au cours d'une période de vomissements, la réponse était comme le montre le tableau suivant plus faible encore.

Heures	Chiffres de glycémie
0'	0,93
30'	0,93
60'	1,02
105'	1,02
165'	1

Ainsi dans les vomissements cycliques les altérations du métabolisme des hydrates de carbone sont donc comparables à celles observées dans la glycogénose ; mais alors qu'elles sont permanentes et plus accusées dans la seconde maladie elles sont discrètes et paroxystiques dans la première.

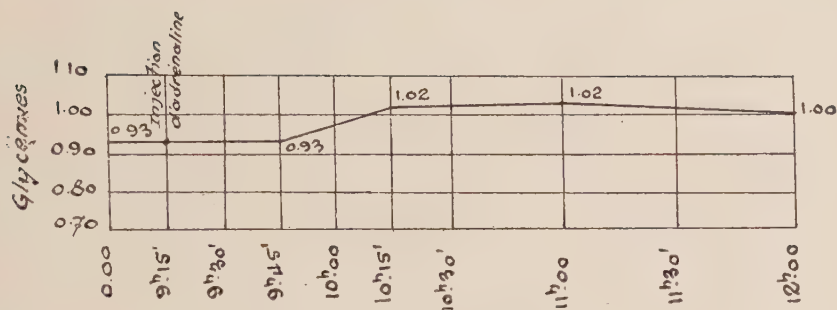


Fig. 15. — Dor. R. Hyperglycémie adrénalinique après une crise de vomissements.

III. — PHYSIO-PATHOLOGIE.

L'hypoglycémie fit croire à LEHNDORFF qu'il s'agissait dans les vomissements cycliques d'un défaut de glycogénolyse par insuffisance du système surrénal. SCHIFF pensait qu'il y avait augmentation de la fixité du glycogène et que la cause en était un hyperinsulinisme. Ces deux théories furent rejetées parce que leur pathogénie ne s'avéra pas exacte et la majorité des auteurs crurent, en dehors de constatations anatomiques, à un appauvrissement du foie en glycogène. L'on oublia l'hypothèse d'une glycogénolyse défectueuse qui est celle à notre avis qu'il faut retenir. Cette conception est évoquée à nouveau par VAN CREVELD.

On ne s'étonnera plus alors de voir la cétose se produire par un mécanisme comparable à celui qui joue dans la polycorie glycogénique. SALOMONSEN a montré que dans les vomissements cycliques l'injection d'adrénaline augmentait la cétose. HEYMANN l'a vu provoquer une crise de vomissement chez un enfant qui y était exposé et était soumis à un régime pauvre en hydrate de carbone. ROSSIER note que le régime cétogène provoque chez ces malades une acidocétose plus importante et plus précoce que chez l'enfant normal. Cette acidocétose est plus marquée que celle succédant à un jeûne de même durée chez un sujet normal : (STROM, SCHLOSS et WEYMULLER) ; elle entraîne l'apparition de crises typiques.

Il est évident qu'il existe par contre, en outre, au cours

des vomissements cycliques d'autres perturbations métaboliques notamment de l'eau et de chlore qui relèvent des vomissements eux-mêmes.

IV. — PATHOGÉNIE.

Nous inclinons à voir à la base des vomissements cycliques une perturbation hormonale identique à celle qui provoque la polycorie glycogénique. Mais ici la viciation serait légère, fugace, transitoire. Des expériences de perfusion que nous rapportons à la fin de cette thèse semblent en faveur de cette théorie.

La perfusion du sérum d'une enfant atteinte de vomissements acétonémiques nous a permis de constater qu'en dehors des crises le pouvoir glycogénolytique du sérum était normal (Exp. n° 23). Tandis qu'il semble faiblir considérablement au voisinage des crises de vomissement comme le montre une seconde perfusion (Exp. n° 25).

Ce facteur glycogénotrope déficient étant d'origine hypophysaire, comme le montre nos expériences, il semble que les enfants atteints de vomissements cycliques présentent une insuffisance hypophysaire discrète du même type que celle trouvée dans les polycories glycogéniques. Nous continuerons ultérieurement cette étude.

II

Les gros foies chez les enfants diabétiques

MAURIAC décrivit en 1930 l'apparition chez des enfants diabétiques, traités de longue date par l'insuline, d'une hépatomégalie évoluant d'abord par poussées régressives, puis fixée. L'examen histologique montre que ces foies sont chargés de glycogène, et l'auteur considère qu'ils entrent dans le cas nosologique identifié par VON GIERKE.

En réalité à la base de ces complexes métaboliques, on trouve primitivement un diabète :

— Au niveau du pancréas existe un hypo-insulinisme.

— Au niveau de l'hypophyse existe :

— Soit un hyper fonctionnement relatif par suite de la défaillance de l'hormone antagoniste : l'insuline ;

— Soit un hyper fonctionnement absolu dans certains cas de diabète qui seraient d'origine hypophysaire.

Le syndrome glucidique est donc primitivement l'opposé de celui décrit dans la polycorie glycogénique à savoir :

— Hyperglycémie à jeun ;

— Tolérance au glucose diminué avec défaut d'utilisation des hydrates de carbone absorbés ;

— Glycosurie ;

— L'adrénaline provoque chez ces malades une forte hausse glycémique avec majoration de la glycosurie ;

— L'insuline par contre abaisse le taux du sucre sanguin.

Seule est comparable à celle observée chez nos malades : l'acidocétosé, avec corps cétoniques dans les urines.

Mais chez ces enfants diabétiques le traitement insulinié prolongé vient compenser les troubles du métabolisme glucidique et parfois même inverser les perturbations portant sur les hydrates de carbone. L'excès d'insuline constamment introduit dans l'organisme :

1^o Supplée à l'insuffisance pancréatique primitive en réduisant les troubles qu'elle entraînait dans la combustion des sucres.

2^o Vient, par sa valeur excessive, primer sur le taux hypophysaire primitif. La différence entre les deux forces antagonistes apparaît maintenant en faveur de l'insuline. Notons que l'hyperinsulinisme artificiellement créé vient freiner en outre la valeur absolue de la sécrétion hypophysaire primitive et accentue encore la différence. Dans ces cas la faiblesse hypophysaire favorise le stockage du glycogène dans le foie et rend sa lyse difficile ; ainsi se produit un état de surcharge artificiel qui, associé à une certaine acidose, crée un tableau proche de celui de la maladie glycogénique.

Ce sont surtout les formes sévères de glycogénose qui donnent un syndrome biologique proche de ces cas de « diabète inversé ». C'est-à-dire ceux où, comme dans l'observation de PARNASS et WAGNER, l'accumulation de glycogène dans le foie est telle que de nouvelles synthèses deviennent

impossible : on y observe des flèches d'hyperglycémie alimentaire élevées avec glycosurie quoique la glycémie à jeun reste basse.

Plus encore nous avons dit qu'une telle polycorie pouvait évoluer vers un tableau de diabète avec hyperglycémie tout en gardant un gros foie. Le diagnostic est alors particulièrement difficile, lorsque le malade est vu pour la première fois à cette période, d'avec le cas précédent de diabète traité par l'insuline. Il faut alors savoir que dans ces cas de diabète traité, l'hépatomagalie est secondaire et acquise tandis que dans la polycorie elle est primitive et a précédé les signes de diabète. A la base de ces formes de polycories existe nous l'avons démontré une hypophypophysie qui s'oppose au fondement hormonal du diabète qui est un hypofonctionnement pancréatique avec prédominance hypophysaire.

III

Les hypertrophies d'organes autres que le foie où se retrouve une surcharge glycogénique

Nous ne reparlerons pas ici des infiltrations glycogéniques microscopiques des différents viscères qui peuvent survenir au cours de toute maladie glycogénique typique, extériorisée par son gros foie.

Nous voulons avoir en vue les hypertrophies d'organes cliniquement isolées :

- Hypertrophie du cœur ;
- Hypertrophie d'un groupe musculaire ;
- Hypertrophie du pylore.

I. — CARDIOMÉGALIES GLYCOGÉNIQUES.

Cette forme a été individualisée par POMPE en 1933 à propos de l'autopsie d'une fillette de 7 mois qui présentait, à son entrée à l'hôpital, de la dyspnée et à l'examen une ma-

tité de la base pulmonaire gauche. Elle mourut 3 jours après son hospitalisation. Le diagnostic porté fut celui de spléno-pneumonie. L'examen anatomique montre un très gros cœur dont les fibres musculaires sont surchargées de glycogène.

De nombreuses observations furent ensuite publiées. Ainsi s'affirma un essai de démembrement au profit des glycogénoses de l'hypertrophie cardiaque idiopathique. Les faits étudiés sont de valeur inégale, leur signification est différente et il est nécessaire de les classer sous des rubriques distinctes.

1. — CERTAINES DE CES HYPERTROPHIES CARDIAQUES FONT PARTIE DU TABLEAU DE LA POLYCORIE GLYCOGÉNIQUE

— A vrai dire, il faut insister sur la rareté avec laquelle est mentionnée au cours d'une glycogénose hépatique authentifiée par un syndrome biologique typique, l'existence d'un gros cœur. C'est néanmoins une règle formelle d'apprécier par les moyens cliniques et radiologiques les dimensions du cœur dans toute glycogénose ; il ne faut pas prendre pour une augmentation de volume ce qui n'est que la bascule d'un cœur susjacent à un énorme foie. Nous avons rechercher l'hypertrophie du cœur sans succès chez nos deux malades.

— Quelques observations mentionnent pourtant l'existence de la double hypertrophie hépatique et cardiaque. BISCHOFF (1932) chez un nourrisson de 4 mois, la constate. Le foie déborde les fausses côtes de 4 centimètres, le cœur est très augmenté de volume ; atteignant à gauche la ligne axillaire. La mort survient par collapsus. Les examens histologique et chimique du foie et du cœur montrent au niveau de ces deux organes une grosse surcharge de glycogène. ANTOPOL et ses collaborateurs relatent un cas comparable.

Dans ces observations où les deux viscères s'avèrent contenir une quantité importante de glycogène, aucune recherche biologique n'a été faite, toutefois l'existence dans ces cas d'une hépatomégalie glycogénique typique clini-

quement, nous permet de conclure qu'ici la cardiomégalie doit relever de la viciation métabolique générale qui provoque la surcharge glycogénique dans les autres viscères. Nous dirons à l'étude physiopathologique quel rôle important jouent les muscles à côté du foie dans le métabolisme du glycogène, pour que cette seconde localisation dans la surcharge ne nous étonne pas. Le plus souvent d'ailleurs ce n'est qu'à l'autopsie qu'a été reconnue l'augmentation de volume du cœur, ou bien c'est seulement l'examen histologique qui montre la diffusion de la surcharge au cours d'une glycogénose hépatique et permet d'apprécier l'aspect vacuolaire et la richesse en glycogène de la fibre cardiaque (VON GIERKE dans son cas princeps, UNSHELM).

2. — CARDIOMÉGALIES ISOLÉES

Il s'agit ici de faits beaucoup plus discutables. Leurs rapports avec les polycories glycogéniques doivent faire l'objet d'une critique serrée.

CLINIQUE

Des cas de cet ordre ont été rapportés par de nombreux auteurs : POMPE ; HUMPHREYS et KATO (4 obs.) ; HERTZ et JECKELN, WOLLSTEIN, MANSSENS, ELLIS, WOLFF, VAN CREVELD.

Leurs aspects cliniques présentent de nombreux traits communs. Il s'agit de nourrissons ou de très jeunes enfants. Les observations de HUMPHREYS et KATO concernent des nourrissons âgés respectivement de 5, 8, 4 1/2 et 5 mois ; l'enfant le plus jeune était âgé de 40 jours (HERTZ et JECKELN). L'âge moyen est de 5 à 6 mois.

Ces nourrissons sont admis à l'hôpital parce qu'ils présentent de la dyspnée, de la cyanose, quelquefois des œdèmes. Ces signes peuvent n'apparaître que quelques

jours avant l'admission, alors que le développement était normal (ANTOPOL) ; mais parfois épisodes dyspnéiques, poussées d'œdème, existent depuis la naissance (Obs. 1 de HUMPHREYS et KATO). La dyspnée, la toux, l'ascension thermique, la fréquence d'une matité de la base font porter des diagnostics de splénopneumonie (POMPE), de bronchopneumonie (VAN CREVELD). L'examen peut montrer le gros cœur, des souffles peuvent exister, tel le souffle systolique de l'observation 1 de HUMPHREYS et KATO qui fit porter le diagnostic d'insuffisance mitrale congénitale. L'examen sous écran vérifie l'existence de l'hypertrophie cardiaque : c'est un cœur énorme, globuleux, « en boule », à pointe arrondie ; l'hypertrophie est globale. L'électrocardiogramme pratiqué dans un cas par VAN CREVELD, était normal.

Si le foie déborde les fausses cotes on ne peut que rattacher cette augmentation de volume à l'insuffisance cardiaque et à la stase ; les examens datent toujours en effet d'un stade où existent des signes de décompensation.

L'enfant meurt quelques jours après son admission, ce qui explique l'abondance des données anatomiques, fait qui s'oppose à la pauvreté de tels renseignements dans les polycories glycogéniques, mais aussi la difficulté de toute enquête biologique.

Pourtant dans les cas où ils ont été recherchés, les corps cétoniques n'ont pu être décelés dans l'urine (VAN CREVELD, HUMPHREYS et KATO).

HERTZ et JECKELN ont observé dans leur cas une hyperglycémie post adrénalinique durable. VAN DER LINDE, après injection de 0,25 mmgr. d'adrénaline chez un nourrisson de 6 mois observe une montée des chiffres du sucre sanguin de 0,75 à 1,05 gr. Dans ce dernier cas la glycémie était de 0,75, le glycogène sanguin élevé (34,5 mmgr. %) mais ce chiffre, nous l'avons dit, doit être interprété avec prudence.

En somme les recherches biologiques ont été jusqu'ici très fragmentaires, mais leurs résultats en particulier ceux fournis par l'épreuve de l'hyperglycémie adrénalinique, dont nous avons vu la valeur ne peuvent fournir d'arguments pour l'identification de ces cœurs à la maladie glycogénique.

ANATOMIE

Les examens anatomiques permettent de constater le très gros cœur. Le poids de l'organe rapporté par HUMPHREYS et KATO dans leur 4 observations étaient de : 140, 260, 90, 128 grammes au lieu des chiffres normaux respectifs de : 29, 37, 27, 31. POMPE, chez un nourrisson de 7 mois observe un poids de 190 grammes (normal 36) PUTSCHAR, 110 grammes pour un nourrisson de 4 mois. ANTOPOUL 85 grammes au lieu de 29. SPRAGUE, BLAND et WHITE : 175 grammes chez un nourrisson de 7 mois (normal 36). Les poumons présentent souvent de la congestion passive des bases, parfois des condensations pneumoniques, des processus œdémateux, une atelectasie au niveau du lobe inférieur gauche provoquée par l'hypertrophie cardiaque.

L'aspect histologique du muscle cardiaque a été minutieusement décrit par POMPE (Cf. Anatomie pathologique de la maladie glycogénique) ; la surcharge glycogénique revêt toujours le même aspect microscopique qui est décrit de façon identique par tous les auteurs qui ont constaté une accumulation de glycogène au niveau du cœur quelqu'ait été le contexte clinique et anatomique. C'est celui qu'on rencontre dans l'infiltration histologique qui existe comme corollaire dans les cas les plus typiques de la maladie glycogénique. Cela ne nous étonne d'ailleurs pas car la fibre cardiaque n'a probablement qu'une seule manière d'emmagasiner le glycogène, quelle que soit la cause de cette accumulation.

Le taux chimique du glycogène ainsi accumulé peut être important. Il a été apprécié par un certain nombre d'auteurs : 33, 2 % d'organe sec (WOLFF) ; 7,9 % en organe sec (HERTZ) ; 7,97 % (VAN CREVELD).

— Par contre il faut insister sur la fréquence avec laquelle sont relevées dans les observations concernant ces cœurs, des malformations congénitales : soit anomalie d'origine d'une artère coronaire (FINKELSTEIN), sa naissance au dé-

pens de l'artère pulmonaire (CARRINGTON, KRUMBHAAR), un anévrisme du ligament artériel (FRANK-DIJKSTRA), un rétrécissement de l'isthme aortique (VAN CREVELD).

— Dans les autres viscères : les recherches systématiques ont pu parfois mettre en évidence du glycogène, mais ici les chiffres obtenus sont beaucoup plus faibles que ceux relevés au cours des polycories glycogéniques hépatiques et ils se placent à la limite supérieure du taux physiologiques. C'est seulement dans les muscles de la langue (WOLFF, HERTZ) et dans les fibres striées du squelette qu'ont pu être observées des valeurs particulièrement élevées.

— La présence de glycogène dans ces gros cœurs est un fait intéressant. L'identification de ces cas avec la maladie glycogénique reste néanmoins une hypothèse. Elle paraît séduisante car elle permet de dissocier le groupe imprécis des hypertrophies idiopathiques du cœur. L'assimilation paraît pourtant abusive. Il ne faut pas oublier que le glycogène est un produit physiologique du travail musculaire.

Il est probable qu'une viciation dans le métabolisme local du muscle est à la base de l'accumulation pathologique qui ne semble pas relever ici d'une cause générale et hormonale comme dans la maladie glycogénique. En effet :

— Le syndrome biologique caractéristique lorsqu'il a été recherché est absent : notamment il existe une hyperglycémie adrénalinique.

-- Lorsque la surcharge a dépassé les limites du cœur, c'est dans d'autres muscles qu'on la retrouve extériorisant ainsi une maladie proprement musculaire.

La lenteur de destruction post-mortem du glycogène accumulé dans le cœur appréciée par VAN CREVELD n'est pas non plus un argument suffisant en faveur d'une surcharge d'origine hormonale ou fermentaire : JUNKERSDORFF a en effet montré qu'un dépôt de glycogène excédant de beaucoup les valeurs physiologiques est toujours difficilement hydrolysable.

Faut-il pour expliquer la localisation élective au muscle cardiaque faire jouer un rôle :

— Soit aux propriétés physiologiques spéciales de ce

glycogène qui se comporterait dans certains cas de façon différente de celui des autres muscles.

— Soit aux conditions de nutrition défectueuses causées par les malformations congénitales associées, nous ne le savons.

Il est possible d'ailleurs que l'asystolie terminale toujours observée dans ces cas soit pour une part redevable de l'altération métabolique locale : l'étude systématique de la richesse glycogénique des cœurs décomposés pourrait peut être fournir d'utiles termes de comparaison. VAN CREVELD dosa le glycogène dans le cœur d'un malade mort d'asystolie et le trouva pourtant moins élevé que dans son cas de cardiomégalie glycogénique.

3. — CARDIOMÉGALIES GLYCOGÉNIQUES CIRCONSCRITES.

Certaines cardiomégalies, évoluant cliniquement comme les cas décrits précédemment, ont un aspect anatomique particulier : Il existe des aires circonscrites du muscle cardiaque où les fibres musculaires sont vacuolisées. Dans ces zones peut être mise en évidence par la technique de BEST la surcharge glycogénique localisée. C'est pour ces faits qu'a été introduite la notion de « cardiomégalie glycogénique circonscrite » (FINKELSTEIN). VAN CREVELD, et VAN DER LINDE ont étudié un cas analogue chez un nourrisson de 5 mois. Il existe là aussi une malformation congénitale : large foramen oval, dilatation de l'artère pulmonaire. Des signes d'altération du myocarde sont présents : augmentation du tissu connectif, nécrose, dégénérescence graisseuse. Les champs glycogéniques sont surtout sous endocardiques.

Ces faits encore doivent être exclus du cadre des glycogénoses. Il est impossible d'admettre une spécialisation fonctionnelle du glycogène au niveau de certaines zones du muscle cardiaque et de supposer qu'une cause générale, hormonale, puisse commander de telles anomalies circonscrites. Ici aussi les malformations ont probablement entraîné des troubles de la nutrition et de la trophicité du muscle cardiaque expliquant la nécrose et l'anomalie de répartition du glycogène.

Certains auteurs ont été jusqu'à se demander s'il ne fallait pas rapprocher des cardiomégalias glycogéniques circonscrites les rhabdomyomes du cœur dont les cellules musculaires sont également riches en glycogène. Il semble s'agir dans ce cas, comme dans le précédent, d'une maladie du muscle, qui peut être diffuse ou circonscrite et qui aboutit à un certain dépôt glycogénique local.

II. — HYPERTROPHIE MUSCULAIRE LOCALISÉE AVEC SURCHARGE DE GLYCOGÈNE.

Le problème qui se pose ici est le même que celui présenté par les cardiomégalias. Au cours d'une glycogénose hépatique typique il peut être donné d'observer des surcharges diffuses au niveau de tous les groupes musculaires (Cf. Anatomie pathologique).

Par ailleurs, il existe toute une série d'hypertrophies musculaires localisées, parmi lesquelles certaines sont le siège d'un dépôt glycogénique excessif ; mais ici l'atteinte du système musculaire est élective, et c'est la pathogénie de véritables myopathies, dans le sens le plus large du mot, qui se pose.

Plusieurs muscles peuvent être atteints et il faut noter la coexistence possible déjà citée d'atteinte cardiaque et musculaire associée. WOLFF a observé au cours d'une cardiomégalie glycogénique un dépôt important au niveau des muscles de la langue (35,3 %) entraînant des troubles fonctionnels. HERTZ rapporte un cas comparable. ELLIS a trouvé une hypertrophie perceptible cliniquement au niveau des muscles squelettiques chez un nourrisson de 4 mois qui présentait sans doute une cardiomégalie glycogénique ; l'aspect histologique était typique au niveau du cœur et des muscles. HUMPHREYS et KATO relatent un aspect semblable des fibres des muscles striés.

L'hypertrophie congénitale du pylore a été rattachée par quelques auteurs à une surcharge glycogénique. VAN CREVELD, DEELMANN, chacun dans un cas ont trouvé des aspects histologiques rappelant ceux observés au niveau

du cœur de la maladie glycogénique. Ces faits restent isolés. Notre maître le Professeur DEBRÉ a recherché au cours de 14 interventions pour myomes pyloriques du nourrisson la présence de glycogène sans jamais la trouver. Donc ce n'est que dans un très faible pourcentage des cas d'hypertrophie congénitale du pylore qu'on peut mettre en évidence le glycogène. D'autre part quelle que soit la richesse en glycogène d'un muscle hypertrophié, cet élément seul est insuffisant pour qu'on ait le droit de l'inclure dans le cadre de la maladie glycogénique.

IV

Les stéatose hépatiques

I. — HISTORIQUE.

— Les stéatoses hépatiques sont comme les glycogénoses des affections métaboliques et constitutionnelles dont l'existence a été mis en valeur par notre maître le Professeur DEBRÉ.

— JÉROME et KOHN rapportent en 1924 deux observations d'infiltration graisseuse du foie chez des nourrissons âgés respectivement de 4 mois 1/2 et 11 mois 1/2 pour lesquelles aucune cause infectieuse et toxique n'a pu être découverte. L'un des enfants avait eu autrefois des convulsions, l'autre des vomissements intermittents. Il est signalé dans un cas une lipémie élevée, et une glycémie normale.

— BJORUM publie en 1927 l'observation succincte de 4 cas familiaux de stéatose hépatique massive d'étiologie inconnue pour lesquelles il n'a pas été procuré d'exploration métabolique.

— En 1930, le Professeur DEBRÉ avec SEMELAIGNE et

GILBRIN rapporte l'observation d'un nourrisson de 1 an qui présente des troubles digestifs graves s'accompagnant d'altérations de l'état général avec fièvre et chez lequel il fut trouvé une volumineuse hépatomégalie où l'examen biopsique découvrit une infiltration graisseuse d'une extraordinaire intensité. Ici les lipides totaux du sang étaient de 3,40 gr. et le taux du cholestérol sanguin de 1,05 gr. ces valeurs n'étaient donc pas élevées ; par contre il existait des corps lipolipoidiques biréfringents dans les urines. A plusieurs reprises existait une faible glycosurie. Il fut trouvé des signes nets quoique passagers d'insuffisance hépatique : ictère, cholémie, éruption prupurique.

La présence de fièvre dans cette observation ne nous permet pas d'éliminer de façon formelle une étiologie infectieuse. Disons encore qu'il existe dans ce cas des symptômes d'insuffisance hépatique comme il n'en a jamais été rencontré au cours des glycogénoses.

— Plus tard en 1932, GRENET, LEVEN et MOURRUT publièrent le résultat d'une biopsie pratiquée chez un enfant de 9 ans 1/2 porteur d'une énorme hépatomégalie parfaitement supportée et apparue à l'âge de 18 mois. Il existe une stéatose homogène du fragment de foie prélevé. On trouve en outre des lésions d'endartérite des rameaux de l'artère hépatique. L'enfant présentait cliniquement des signes de syphilis héréditaire et il aurait présenté une réaction de Wassermann positive à deux reprises. Toutefois la volumineuse surcharge de graisse au niveau du foie peut difficilement être rattachée à la syphilis. Une glycémie pratiquée est de 0,86. Il existe une glycosurie alimentaire. Des traces d'acétone ont été une fois constatées.

— Enfin surtout est à retenir l'observation publiée en 1935 par KRAMER, GRAYSEL et SOLOMON. Chez une fillette de 6 mois, les auteurs découvrent un gros foie dépassant les fausses cotes de 3 travers de doigt. La glycémie est de 29 mmgr. %, le cholestérol sanguin de 1,77 %. La globuline sanguine est augmentée, 500 mmgr. %, tandis que la sérine est de 566 mmgr. La réponse glycémique à l'adrénaline est nulle. L'enfant meurt de complications pulmonaires et l'examen anatomique montre la stéatose massive de tout

l'organe. Notons qu'il existe des ganglions très augmentés de volume qui, ici aussi, retirent de la pureté à ce cas et font douter de la nature purement métabolique de la surcharge observée.

II. — CLINIQUE.

De l'ensemble de ces observations le Professeur DEBRÉ a retiré la notion d'une maladie constitutionnelle par surcharge lipidique qu'il considère comme sœur de la maladie glycogénique.

Cette entité est constituée en clinique : comme dans la polycorie glycogénique par une volumineuse hépatomégalie faite d'un foie globalement augmenté de volume, lisse, indolore ; apparu de façon insidieuse dès les premières années de la vie en dehors de toute cause infectieuse ou toxique. Ce gros foie est admirablement supporté par l'enfant qui en est porteur.

III. — LE SYNDROME BIOLOGIQUE.

Est ici moins bien connu, on retrouve toutefois :

— L'hypoglycémie.

— Parfois l'absence d'hyperglycémie adrénalinique probablement lorsque la réserve glycogénique du foie est annihilée par l'amas de graisse.

— On ne retrouve pas d'acétonurie (DEBRÉ, KRAMER). VAN CREVELD y insiste et croit voir dans ce fait un élément de diagnostic important entre la polycorie glycogénique où existe l'acidose et la polycorie lipidique où elle est absente. Il croit que dans cette dernière les fonctions cétoènes du foie seraient détruites.

IV. — ÉVOLUTION.

Le fait évolutif dominant, qui étonne ceux qui ne connaissent pas ces surcharges, est la régression que l'on observe ici comme dans les glycogénoses. L'enfant finit par guérir complètement, le foie reprend sa taille normale et il ne semble

pas rester de séquelles hépatiques fonctionnelles. Le cas de stéatose suivi pendant des années par le Professeur DEBRÉ qui a abouti à la guérison est à ce sujet très frappant.

La physiopathologie de l'affection est mal connue : ici le trouble primitif semble porter sur les lipides stockés en excès au niveau du foie, l'hypoglycémie n'est alors que le reflet du blocage de l'organe par la graisse et de sa pauvreté en glycogène.

V. — LA PATHOGÉNIE.

De la maladie est probablement un déséquilibre hormonal proche de celui existant dans la maladie glycogénique mais encore inconnu.

La proximité des deux affections est encore pressentie devant les accumulations mixtes de glycogène et de graisse trouvées dans des cas typiques de maladie glycogénique. Nous dirons que nous ne pouvons savoir si dans ces cas mixtes, le dépôt graisseux est dû :

— Soit à la transformation en graisse du glycogène accumulé ;

— Soit à un apport de suppléance pour la néoglycogénèse et relevant de l'hypoglycémie elle-même. Dans ces deux cas le dépôt gras serait secondaire à l'altération du métabolisme hydrocarboné.

— Ou s'il relève d'un mécanisme hormonal propre jumelé avec celui de la glycogénose et comparable à celui observé dans les stéatoses hépatiques.

Ainsi s'est trouvé identifié un nouveau groupe de maladies dont la portée est très générale.

Le Professeur DEBRÉ a donné à ces maladies de surcharge, le nom générique de polycorie, qui nous l'avons dit, ne présume ni du viscère plus spécialement atteint ni du métabolite intéressé. Il y a accumulé en excès dans les cellules nobles d'un parenchyme un métabolite physiologique, sans que la valeur fonctionnelle des cellules en pâtisse. Il a surtout insisté sur les polycories glycogéniques et les polycories lipidiques mais il est probable que des recherches ultérieures montreront l'existence de surcharges provoquées par d'autres

substances. Déjà certains faits concernant des produits soufrés, la cystéine, ont pu être rapportés. Ainsi se dessine tout un ensemble de viciations métaboliques constitutionnelles dont le terrain d'étude idéal reste l'enfant. C'est chez lui que des lésions contingentes acquises ont le moins de chances de troubler la pureté des symptômes. Peut-être pourrait-on ensuite retrouver trace de ces polycories dans la pathologie de l'adulte et éclairer, grâce à elles, certains points obscurs de la pathologie hépatique par exemple.

PHYSIO-PATHOLOGIE

Historique

I. — EXCÈS D'APPORT EXOGÈNE.

L'existence d'une surcharge due à un excès d'apport n'a, à juste titre, que peu retenu l'attention. En effet si son existence est prouvée; et si elle a pu être reproduite expérimentalement chez de jeunes animaux par SCHONDORF et par JUNKERSDORF qui obtinrent une accumulation exagérée de glycogène dans le foie par des régimes riches en protéines et en hydrates de carbone, rien ne permet d'évoquer une telle pathogénie ici. En effet les jeunes enfants qui sont atteints de cette affection présentent des signes morbides dès les premières semaines de leur vie, par ailleurs, leur régime alimentaire a toujours été trouvé normal en quantité et harmonieux en qualité.

II. — RÉSISTANCE ANORMALE DU GLYCOGÈNE.

Une constatation essentielle orienta d'ailleurs immédiatement les recherches. C'est celle de la résistance anormale du glycogène ainsi stocké, au processus de glycogénolyse post mortem.

Depuis les recherches de BURGHARD et PAFFRATH on sait que le glycogène disparaît très rapidement après la mort et que normalement après 12 à 24 heures, on n'en retrouve plus que des traces dans le foie.

Or, dès l'identification anatomique de la maladie par VON GIERKE en 1299, Rudolf SCHONHEIMER auquel fut confié l'examen chimique du cas singulier, fut frappé de constater que l'examen histologique de la pièce prélevée au moment

même de l'autopsie 24 heures après la mort, examinée une première fois, puis conservée 3 jours à la glacière sans être fixée et examinée à nouveau avait une teneur en glycogène inchangée ; deux séries de dosages chimiques pratiqués sur le foie et sur le rein à six jours d'intervalle donnaient des résultats identiques. Une stabilité particulière des réserves après la mort était donc prouvée.

Les recherches des auteurs suivants exécutées sur des pièces d'autopsie ou de biopsie confirmèrent ces faits. Notons que UNSHELM trouve un taux presque inchangé chez un de ses malades lors d'un second examen séparé du premier de 7 jours. Ainsi trouve-t-il au premier dosage 47,68 % de matière sèche du foie en glycogène, et dans le deuxième dosage 45,90 %. La différence entrant dans la limite des erreurs imputables au dosage. VAN CREVELD étudiant le glycogène du muscle cardiaque trouve après un séjour de 48 heures à 37° une baisse de 0,78 à 0,67 %. De même en étudiant le glycogène sanguin SCHONHEIMER n'obtint pas de destruction spontanée après plusieurs jours. VON CREVELD après 48 heures à 37° obtient une glycogénolyse moindre que chez un témoin.

Le fait que la glycémie de tels malades ne s'élevait pas après injection d'adrénaline venait confirmer la stabilité de la réserve hépatique pendant la vie.

Deux explications étaient possibles dès lors, et SCHONHEIMER les a aussitôt soulevées :

— Ou bien nous sommes en présence d'un glycogène anormal ;

— Ou bien il manque à l'organisme le ferment de la glycogénolyse.

L'étude du polysaccharide extrait des pièces anatomiques n'a pas permis de lui trouver un seul caractère *chimique* anormal : SCHONHEIMER montra qu'il contenait 0,2 % de cendres, que son pouvoir rotatoire était $[\alpha]_{19}^D = + 189,60$ et que son hydrolyse donnait du glucose pur. Toutefois KIMMELSTIEL pensait que la substance de réserve était un produit de polymérisation d'une forme atypique de sucre sanguin. FABER et VENDEG n'ont pu confirmer cette hypothèse.

Devant la carence de la chimie, on invoqua un état *phy-*

sique particulier du glycogène hépatique. On pensa à la combinaison de celui-ci avec des albumines, à une adsorption à leur surface, disait UNSHELM, BEUMER envisage de même un complexe glycogène-albumine qui ne pourrait se scinder normalement.

MYSTKOWSKI a montré par l'ultracentrifugation l'existence possible de liaison entre le glycogène et les protéines, et WILLSTATTER découvre que normalement dans les leucocytes le glycogène est fixé aux protéines cellulaires. Mais les recherches de VAN CREVELD et de W. N. BENDIEN employant des ultra-filtrations du sérum de malades polycoriques n'ont pas apporté la preuve d'une liaison glycogénoprotidique anormale ; il y a présence constante glycogène dans l'ultra-filtrat de sérum, libre de protéines, entre 0,025 et 0,04. ; ces résultats sont les mêmes que ceux obtenus chez des sujets normaux.

En outre, le glycogène ainsi accumulé ne l'est pas sous une forme inutilisable, pour un organisme par ailleurs normal, puisqu'il est *normalement hydrolysable* par les ferments amenés de l'extérieur. C'est ce qu'a démontré UNSHELM, qui ajoutant 25 grammes de foie de témoin, broyé à 25 grammes de bouillie de foie pathologique, obtint après 4 jours à la glace une destruction des $\frac{2}{3}$ du glycogène.

III. — ABSENCE DE FERMENT.

Il faut donc envisager l'absence de l'un des ferments présidant à la glycogénolyse physiologique ; c'était l'opinion première de SCHONHEIMER. C'est à la démonstration de cette carence que ce sont acharnés un certain nombre d'auteurs.

Ils ont cherché en effet à doser par les méthodes de WOHLGEMUTH et d'ADAM le pouvoir amylolitique dans le sang, l'urine, les divers organes de leurs patients.

L'action diastasique *du sérum* a été trouvée basse par rapport à la normale dans les cas de :

— LOEOSCHKE.

— HERTZ.

— RAUH et ZELSON.

Mais VAN CREVELD trouve un pouvoir sanguin normal et

UNSHELM trouve un taux d'amylase sérique augmenté 17 heures après la mort. VAN CREVELD recherche la diastase dite « renforçante » du sérum sanguin, dont l'unité est représentée par la plus petite quantité de sérum renforçant l'amylase pancréatique, il la trouve normale.

D'après ADAM la valeur de l'amylase sérique est moindre que celle de l'amylase urinaire.

Dans les urines de 24 heures, BEUMER et LOESCHKE, HERTZ, UNSHELM, RAUH et ZELSON, HARNAPP trouvent un taux nettement supérieur à la normale. Cet excès d'amylase dans les urines a été considéré par certains comme dû à une perméabilité exagérée des reins : l'enfant qui serait capable de former la diastase serait dans l'impossibilité de la fixer et de l'utiliser. En fait cette hyperamylasurie ne semble pas en rapport avec les troubles du métabolisme glycogénique puisqu'on la rencontre au maximum dans le rachitisme où ce métabolisme est normal.

VAN CREVELD lui, trouve un taux d'amylase urinaire normal.

Le pouvoir amylolytique a été éprouvé également dans le tissu hépatique lui-même. UNSHELM dose l'amylase dans le foie par la méthode de HOLMBERG et en trouve dans son cas une quantité importante, plus grande que chez le nourrisson témoin. LESSERS trouve de même le ferment actif dans le foie.

D'après HOLMBERG, l'amylase hépatique hydrolyse au même titre le glycogène et l'amidon quoique son action soit plus lente sur le premier. Quelques autres ont d'ailleurs vérifié que la diastase qu'ils éprouvaient ainsi en se servant du polysaccharide végétal attaquait également le polysaccharide animal et fonctionnait comme *glycogénase*. VAN CREVELD a constaté que du glycogène ajouté au sérum des malades et des témoins était détruit dans la même proportion et dans le même temps. UNSHELM vérifie également que la diastase amylolytique des urines et du plasma du cadavre qu'il étudie attaque également le glycogène.

Sur la foi de ces constatations, admises par l'unanimité des auteurs, on a conclu qu'il existait à la fois dans la maladie glycogénique :

- Une surcharge de glycogène hydrolysable ;
- Une quantité suffisante de ferment glycogénolytique.

IV. — AUTRES HYPOTHÈSES.

Les hypothèses sont devenues alors scabreuses et indémontrées. On a dit que *les deux éléments en présence étaient séparés* et ne pouvaient entrer en contact. On a décrit la présence d'une substance empêchante ou l'absence d'un ferment facilitant dont la nature ne pouvait être précisée.

BANG ayant montré que la bouillie de foie de grenouille contenant du sang donnait naissance à plus de sucre que le foie débarrassé par lavage de son sang, UNSHELM espéra en broyant le foie de son patient avec du sang rendre la glycogénolyse possible, il a un résultat négatif. L'auteur pense qu'il existe un « *facteur empêchant* » dans le foie des malades ; ce facteur expliquerait qu'il n'ait obtenu qu'une destruction des $\frac{2}{3}$ du glycogène en présence et non de la totalité, lors du mélange à partie égale du foie pathologique et du foie témoin : mais cette expérience n'est pas assez rigoureuse pour permettre des conclusions précises. VON GIERKE de même croit à un « *inhibiteur* » de l'action fermentaire.

A l'opposé BEUMER invoque l'*absence d'un ferment* qui dissocierait le complexe glycogène-albumine et permettrait à la diastase d'agir.

D'autres auteurs comme LOESCHKE, pensent qu'une simple modification de l'équilibre physique du milieu peut inhiber l'action diastasique. D'après LESSER et ÉLIAS en effet, une variation dans l'état colloïdal des cellules hépatiques, ou bien une variation de pH s'écartant de la valeur optima, aurait une grande influence sur l'activité de la diastase hépatique.

Enfin, on a pensé que *la diastase elle-même était à l'état adsorbé*, comme on avait invoqué une adsorption du substrat. ZIPF est d'avis que cette adsorption du ferment se fait sur une matière inerte, colloïde, des surfaces cellulaires. Il précise les conditions de la glycogénolyse dans le foie de grenouille en survie : la glycogénolyse est agumentée par :

- Le déplacement du pH vers l'acidité ;

— La rupture de l'adsorption obtenue en agissant soit directement sur la cellule, soit par l'intermédiaire de l'excitation sympathique ou de l'adrénaline.

HERTZ expérimentant sur le foie d'un de ses malades a trouvé une diminution du taux des diastases organiques actives. Il rappelle que les travaux de WILLSTATTER ont individualisé trois types d'enzymes :

— Les lyo-enzymes qui passent directement dans le solvant ;

— Les endo-enzymes qu'on ne peut extraire qu'en broyant la cellule (c'est le cas classique de la saccharase de la levure) ;

— Les desmo-enzymes enfin qui sont liés chimiquement au protoplasme et actives sous cette forme, ne pouvant être rendues libres qu'à l'aide de ferments protéolytiques. Il reste toujours une partie des desmo-enzymes attachée à de petites particules cellulaires. L'auteur pense que les desmo-amylases seraient facilement inhibées et que la transformation des desmo en lyoamylases augmenterait considérablement l'action diastasique sur le glycogène. L'auteur, de même qu'après lui SIEGMUND, pense en outre que la même diastase préside à l'anabolisme et au catabolisme du glycogène ; le sens de la réaction dépendant des conditions du milieu.

Quels sont les faits qui émanent de ces longues séries de recherches et comment, peut-on concevoir la physio-pathologie de cette affection ? Il existe quelques certitudes : le glycogène accumulé dans les organes, et avant tout dans le foie, est normal au point de vue physique et chimique, mais dans l'organisme malade il n'est pas utilisé. On ne peut le mobiliser pendant la vie par les injections d'adrénaline ; il ne se détruit pas aussi facilement après la mort, que normalement. C'est sur ces bases qu'il faut fonder l'explication de tous les troubles métaboliques rencontrés au cours de la maladie glycogénique.

Nous étudierons maintenant ces viciations métaboliques, nous réservant de reprendre la discussion des ferments glyco-génolytiques à l'étude pathogénique.

Rappel de quelques notions métaboliques .

A. — MÉTABOLISME GLUCIDIQUE.

C'est Claude BERNARD qui découvrit en 1853 le glycogène hépatique et donna ainsi la première démonstration d'une synthèse biologique.

Le glycogène est un *polysaccharide* contenant vraisemblablement trois oxhydrilles par unité d'hexose (USSING).

STANDINGER pense que le glycogène est formé par au moins mille unités de glucose groupées en chaînes latérales de douze à dix-huit unités ; son poids moléculaire serait de plus de 200.000.

On trouve toujours une certaine quantité de phosphore et d'azote dans le glycogène même purifié ; ce fait a fait envisager la présence d'un composé d'addition, ou d'un véritable ester phosphorique préformé. On sait quel rôle joue cet ester dans la dégradation des glucides.

L'origine du glycogène s'est révélée comme multiple. Il est formé en effet au dépend des hydrates de carbone exogènes, amenés au foie par la veine porte. Parmi eux, le glucose, le fructose, le galactose, le mannose et l'arabinose peuvent lui donner naissance. L'absorption de ces sucres fait augmenter le taux du glycogène hépatique. GODA a montré *in vitro* la formation du glycogène à partir du fructose ; par l'intermédiaire d'oxydations et de phosphorylations transitoires. FLETCHER et WATERS confirment que le fructose est retenu très énergiquement dans le foie et y donne très facilement naissance à du glycogène. LARSON et BLATHERWICK, BRADSHAW, EWING et SAWYER ont montré la formation du glycogène hépatique au dépend du xylulose qui est par ailleurs incapable de donner naissance à du glycogène musculaire. Mais les travaux de l'école chinoise ont montré que la quantité d'hydrates de carbone d'origine alimentaire fixée par le foie était insuffisante pour expliquer la sécrétion normale de sucre entre les repas.

Le glycogène est donc synthétisé pour une part au niveau du foie au dépend de matériaux non hydrocarbonés par le phénomène de la néoglucogénogénèse. Le glycogène hépatique se forme au dépend des protéines, et l'alimentation protéique augmente son taux. Cependant le calcul montre que les protéines ne sont pas seules à intervenir à côté des sucres. Une petite partie du polysaccharide peut provenir de l'acide lactique libéré par le muscle ce qui a été démontré par HUMWICH, LONG et GRANT en particulier. Toutefois normalement le foie ne retient que de faibles quantités d'acide lactique et s'il y a du glucose disponible pour la glucogénèse, la possibilité de synthèse à partir de l'acide lactique disparaîtrait pour CHERRY et CRANDALL. Cette fraction est donc insignifiante. Mais YOUNG démontre que les graisses interviennent dans cette néoglucogénèse. En effet il faut trouver chez le chien à jeun une source de 0,25 gr. de glucose par kilo et par heure pendant 20 jours, au cours d'une de ses expériences, ce qui correspond à 60 grammes d'hydrate de carbone. L'excrétion azotée étant de 0,18 à 0,30 par kilo et par jour, correspondant à 20 grammes de protéines, ces dernières ne peuvent fournir plus de 25 grammes d'hydrates de carbone. L'acide lactique peut rendre compte de 6 grammes par jour. L'étude du métabolisme basal montre que le maximum de graisses utilisées est de 55 grammes qui renferment 6 grammes de glycérol transformable en sucre. Puisque le glycogène a disparu sous l'influence du jeûne le déficit de la balance hydrocarbonée est de $60 - (25 + 6 + 6) = 23$ grammes. Il y a donc conversion importante d'acides gras en sucre. SOSKIN le note également chez l'animal pancréatectomisé. Ce seraient les acides gras à nombre impair d'atomes de carbone qui seraient partiellement transformés en glycogène tandis que la glycogénogénèse ne se produirait jamais à partir des acides gras à nombre pair d'atomes de carbone quelle que soit la forme sous laquelle ces derniers acides sont ingérés : glycérides ou sels alcalins (BUTTS, BLUNDEN, GOODWIN et DEUEL, CUTLER et KNOTT).

Le glycogène ainsi stocké dans le foie est hydrolysé grâce à un mécanisme que nous devons étudier, il libère ainsi du

sucres dans les veines sus-hépatiques. Il y a vraisemblablement dislocation progressive du polysaccharide avec des stades intermédiaires formés de molécules à poids moléculaires de plus en plus bas. WINTER isole un disaccharide lors de l'attaque du glycogène par une enzyme cardiaque. Un certain nombre d'auteurs confirment l'existence de deux amylases : l' α -amylase fournit du maltose, du glucose et des dextrines à poids moléculaire faible ; la β -amylase fournit plutôt des dextrines à poids moléculaire élevé (BAYLEY, HOPKINS et DOLLEY, SAMEC, MYRBACH).

De toutes façons le sucre libéré est charié vers les muscles où il reforme des réserves de glycogène utilisé sur place. On connaît bien maintenant les étapes de la destruction du sucre au niveau du muscle avec ses deux phases anaérobie et aérobie. L'hexose, probablement d'abord remanié, est estérifié grâce à la présence dans le muscle d'acide phosphorique constamment en disponibilité sous forme d'acide créatinephosphorique ou phosphagène, qui cède son phosphore à l'acide adénylinique. Ce corps se comportant d'abord comme accepteur de phosphore forme au dépend du phosphagène l'adénosine triphosphorique ; puis fonctionnant ensuite comme transporteur et donateur, il cède l'acide phosphorique à l'hexose ce qui donne naissance à l'hexosemono puis diphosphorique. C'est dire le retentissement qu'entraîne la combustion du sucre sur le taux des phosphates sanguins et ceci explique pourquoi on ait voulu chercher dans ses fluctuations le reflet du mode d'utilisation des hydrates de carbone. Ultérieurement l'acide phosphorique reste lié aux composés hydrocarbonés successifs de la dégradation et ne sera libéré que lors de la formation de l'acide pyruvique. Les réactions chimiques consistent en des scissions et des transferts d'hydrogène se faisant par l'intermédiaire de coenzymes, qui servent de transporteurs d'hydrogène intra ou extra moléculaire, et de déshydrases qui s'unissent d'une façon réversible à deux coenzymes ce qui permet le couplage des réactions. La dégradation du glucose aboutit finalement à la formation, au niveau du muscle, d'acide lactique. Son taux est le reflet de la glycogénolyse musculaire comme la glycémie est celui de la glycogénolyse hépatique.

On voit donc, que dans le sang, les taux : du sucre, des phosphates, de l'acide lactique rendent compte des transformations qui se passent au niveau de deux pôles : le foie d'une part, le muscle de l'autre expliquant le siège des surcharges pathologiques. La signification physiologique du glycogène de ces deux organes n'est d'ailleurs pas exactement la même. HYND et ROHER ont montré que le glycogène musculaire était moins rapidement influencé par le régime que le glycogène hépatique. Ces deux formes physiologiques du polysaccharide représentent deux stades différents du cycle hydrocarboné au cours duquel le sucre va du foie au muscle et l'acide lactique du muscle au foie (CORI). Notons encore que le glycogène du muscle cardiaque semble posséder une fonction particulière non absolument superposable à celles qu'il remplit au niveau des autres muscles de l'économie (BEST).

Nos moyens d'investigation biologique destinés à nous renseigner sur les étapes de ce cycle complexe apparaissent assez limités.

Le bilan des phosphates, pour avoir de la valeur, doit tenir compte des excréctions urinaires et fécales et du pH de ces excréctions ce qui rend toute recherche difficile.

L'étude des variations de la glycémie après ingestion alimentaire expose également à de nombreuses causes d'erreur : la résorption alimentaire peut subir des variations capables de fausser complètement les résultats. Les courbes de glycémies obtenues ne peuvent être interprétées comme traduisant simplement la résorption du sucre ingéré (STAUB, MAC LEAN, FOLIN et BERGLUND, FORSTER, POLLAK). Il s'y surajoute une valeur additionnelle qui reste inconnue et qui est liée à la glycogénolyse (FOLIN et BERGLUND, EINER et FORSTER). Inversement le foie fixe une partie du sucre introduit par le tube digestif. CHERRY et GRANDALL montrent chez l'animal après ingestion de glucose une plus value glucidique dans la veine porte de 40 milligrammes % sur les valeurs obtenues au niveau du sang artériel ; le foie retiendrait les $\frac{2}{3}$ de cet excès. Le chiffre de la montée glycémique est la résultante de ces divers phénomènes. Il fau-

drait pouvoir distinguer dans le sang par les dosages chimiques, le sucre exogène du sucre endogène, pour savoir si l'élévation de la glycémie est d'origine mixte endogène et exogène, ou au contraire uniquement exogène dans certains cas graves où le foie ne pourrait plus rien fixer.

Après ingestion de sucre chez le sujet normal, l'hypoglycémie seconde serait toujours observée si l'expérience est assez prolongée. Elle traduirait soit une utilisation musculaire accrue, soit une absorption tissulaire majorée (FOLIN et BERGLUND), soit enfin une formation excessive de glycogène (FORSTER).

Toutes ces considérations mettent en évidence, au cours des épreuves de surcharge, qu'en dehors des profils glycémiques accusés, on ne peut se permettre de déductions physiopathologiques trop subtiles sur le vu des chiffres obtenus.

Enfin les variantes observées dans les courbes glycémiques faites en des temps rapprochés chez les sujets sains viennent encore confirmer ces réserves. On ne peut en clinique affirmer que l'état d'un malade est le même au début de deux examens et on n'est pas en droit de conclure devant des réponses différentes, à une labilité anormale du métabolisme.

L'étude des quotients respiratoires est également sujette à de grosses embuches. Le Q. R. de combustion des sucres est de 1, celui de la néoglucogénèse est de 0,3. D'autre part tout quotient respiratoire est la somme algébrique des différents phénomènes métaboliques. Et des processus portant sur les éléments non glucidiques se superposent à ceux que l'on étudie dans une proportion inconnue. En outre on ne peut pas toujours se mettre à l'abri de certains troubles de la ventilation pulmonaire notamment de l'hyperpnée qui élève paradoxalement le quotient. C'est ainsi qu'on a cru longtemps que les propriétés énergétique de la dioxyacétone étaient supérieures à celles du glucose. En réalité, l'augmentation du Q. R. dans ce cas est due à l'accumulation de l'acide lactique dans le sang. Ce dernier entraîne une hyperpnée par action bulbaire directe avec accroissement du rejet de CO_2 . (WALTER, CAMPBELL et MALTBY). D'ailleurs physiologiquement, comme le disent CAHN et HOUGET, le Q. R. ne peut avoir de valeur que chez un animal où les oxydations sont

conduites jusqu'à un stade ultime (CO_2 , H_2O , urée). Il n'a pas de sens pour un organisme qui réalise des synthèses et élimine des produits non complètement comburés.

B. — MÉTABOLISME LIPIDIQUE

Le rôle du foie dans le métabolisme des graisses est moins bien connu que celui qu'il joue dans le métabolisme des glucides. Le processus de dégradation des lipides est lui-même beaucoup plus obscur que celui des hydrates de carbone.

Les lipides absorbés au niveau de l'intestin passent dans le canal thoracique puis dans la circulation générale. Ils sont emmagasinés dans des tissus spécialisés : tissu cellulaire sous-cutané, tissu sous péritonéal, mésentère, etc., d'où ils seront mobilisés pour les besoins calorifiques avant tout, mais aussi énergétiques et cellulaires. D'après les travaux de CAHN et HOUGET, le transport des graisses dans l'organisme peut être ainsi conçu. Les dépôts sont formés de triglycérides dont les acides gras sont libérés par la lipase et estérifiés par le cholestérol. Ces esters sont transportés vers le foie et représentent donc les produits mobilisés vers le parenchyme hépatique. Le foie hydrolyse l'ester et inclue l'acide gras dans une molécule de phosphatide. HAHN et NEVESY ont montré que tout se passait comme si le foie synthétisait les phospholipides. Ces phosphatides repris par le sang sont distribués aux tissus utilisateurs, aux muscles. Les recherches utilisant le phosphore radioactif ont montré qu'après administration de phosphore labile, ce dernier se retrouvait rapidement dans les phospholipides du foie : formes dynamiques ou fonctionnelles, et non dans ceux des muscles : formes constitutives. Au niveau des muscles le phosphatide est désagrégé, les composés phosphoriques en résultant sont ramenés au foie pour permettre une nouvelle synthèse. Les acides gras sont oxydés. La destruction des acides gras au niveau du foie se fait par la fixation d'une molécule d'oxygène sur le carbone placé en β . Ainsi aboutit-on à des acides gras dont le nombre d'atomes de carbone toujours pair est de moins en moins grand et dont les derniers échelons sont l'acide β -oxybutyrique, l'acide diacétique et

l'acétone. Mais on a démontré depuis quelques années que les processus de dégradation physiologique avaient plus de souplesse que ne le laissait supposer l'énoncé de la théorie de la β -oxydation de KNOOP et les travaux d'EMBDEN. Le foie pourrait choisir un autre processus de désintégration des acides gras : celui de la désaturation des acides gras saturés (LAETHES) : (dosage par l'indice d'iode). Dans certaines lésions graves du foie, ce processus pourrait seul avoir lieu. CHAIKOFF, SOSKIN, BRENTANO et BEST ont montré que le foie ne pouvait plus alors fournir de corps cétoniques c'est-à-dire de corps intermédiaires de la β -oxydation. De nouvelles théories ont été exposées : celle de la « multiple alternate oxydation » de JOWETT et QUASTEL qui apparaît comme une hypothèse basée sur les résultats d'étude de coupes de foie par la méthode de WARBURG ; enfin celle de l' ω -oxydation de VERKADE qui est appuyée sur des faits positifs.

Néanmoins le rôle du foie dans la formation des corps cétoniques est indubitable. CHAIKOFF et SOSKIN ont montré que l'acétose d'un animal pancréatectomisé disparaît après hépatectomie. La perfusion du foie avec des acides gras à nombre pair d'atomes de carbone donne naissance à de l'acétone.

Ainsi les trois foyers principaux du métabolisme lipidique paraissent être :

- Les tissus périphériques spécialisés : organes de réserve.
- Le foie : organe de synthèse et de dégradation.
- Les muscles : organe d'utilisation.

Mais il est probable que d'autres viscères participent également à la synthèse des graisses. LAETHES puis le professeur BINET ont insisté sur le rôle du poumon dans celle-ci.

Notons que les graisses sont à l'état physiologique émulsionnées dans le protoplasme des cellules qui les contiennent et que cet état physique est sous la dépendance de la présence de choline et de lécithines.

Nous concevons aisément combien sont grossières nos *méthodes d'exploration clinique* du métabolisme des lipides puisqu'elles ne nous permettent pas d'apprécier les diverses fractions lipidiques. Quant aux épreuves de surcharge ali-

mentaire par les graisses, il est encore plus difficile que pour le sucre, de leur attribuer une valeur. BEST a montré que les réponses variaient malgré l'emploi d'une même substance en même quantité pour un même état de l'organisme.

Quant au métabolisme des protides, nous n'en dirons rien, car il n'est guère perturbé dans la polycorie glycogénique, si ce n'est encore que ces métabolites peuvent être à l'origine de la synthèse du glycogène.

Troubles métaboliques dans la polycorie glycogénique

La perturbation de base, nous l'avons dit, est la fixité anormale du glycogène hépatique.

La conséquence immédiate est l'abaissement du débit sucré dans les veines sus-hépatiques et *hypoglycémie générale* qui extériorise ce fait. Cette hypoglycémie est chronique et elle s'accuse loin des repas lorsque l'apport hydrocarboné transitoire a disparu. Cette baisse est lente et très progressive. Jamais il n'existe de saute brusque et l'organisme s'adapte à ce faible taux, tout au moins après un certain temps. C'est sans doute à cette *stabilité* de la glycémie qu'il faut attribuer l'absence des symptômes cliniques qui relèvent de la baisse rapide du sucre sanguin. Les convulsions hypoglycémiques relevant probablement du déséquilibre tensionnel brusque que celle-ci détermine au niveau du liquide céphalo-rachidien (DRABKIN et RAVDIN, PHILLIPPS et BARKER).

D'après TISDALL, la glycémie à jeun du nourrisson normal est comprise entre 0,75 et 0,95 avec moyenne de 0,85, la glycémie serait d'autant plus basse que l'enfant est plus jeune. La moyenne des glycémies relevée dans les observations de glycogénose est de 0,65. Elle entraîne cette faim caractéristique d'hydrates de carbone. Parfois d'ailleurs, malgré l'accumulation considérable du glycogène dans le foie, la glycémie des malades n'est pas très basse, et il est probable qu'un mécanisme compensateur intervient alors. Il y aurait chez ces enfants une augmentation de la gluconéogénèse au dépend des protéines et des graisses.

La fixité du glycogène hépatique rend compte des signes observés *après l'injection d'adrénaline* :

1. — Hyperglycémie sanguine très faible ou nulle, puisque la glycogénolyse ne peut être accrue.

2. — Augmentation faible ou nulle de l'acide lactique du sang (LINDSAY, VAN CREVELD) puisque le glycogène musculaire est faiblement détruit.

3. — Par contre on assiste à une augmentation normale du métabolisme basal. Cette élévation est attribuée soit à une augmentation de la combustion du sucre, hypothèse peu probable puisqu'il ne semble pas y avoir de source hydrocarbonée suffisante, soit à une augmentation de la consommation d'oxygène au niveau du foie.

4. — Augmentation concomitante de la cétose ou apparition de celle-ci si elle n'existait pas. Cette majoration est probablement parallèle à un accroissement de la gluconéogénèse. En effet certains auteurs croient pouvoir attribuer les modifications du Q. R. après injection d'adrénaline à la transformation des graisses en sucre. Cette cétose post-adrénalinique est à rapprocher de celle survenant chez ces malades au cours du jeûne ou lors de la fièvre, liée à un excès d'oxydation des graisses.

5. — L'absence d'hyperglycémie primaire à l'insuline aurait pour certains la même signification que le manque d'hyperglycémie adrénalinique. Il n'y a pas d'hyperglycémie initiale dans un des cas de VAN CREVELD ; elle fut douteuse dans une observation de HERTZ ; absente chez notre petit Jacques BEU.

Les courbes d'hyperglycémie alimentaires sont plus difficiles à expliquer, nous avons dit d'ailleurs à quelle cause d'erreur elles étaient exposées.

1. — Après administration de glucose, on peut voir en effet un tracé aplati, allongé, à sommet abaissé, sans hyperglycémie seconde notable. Il serait interprétable comme représentant une lente résorption du sucre ingéré ne s'accompagnant pas de glycogénolyse.

2. — Ailleurs le sommet de la courbe dépasse les valeurs normales, il en fut ainsi dans le cas de PARNASS et WAGNER

Peut-être ici, sans qu'il y ait glycogénolyse, l'accumulation du sucre résorbé dans le sang est excessive, au point d'aboutir à une glycosurie. La surcharge du foie en glycogène étant telle que l'organe ne peut recevoir un nouvel apport brutal de sucre. Il est probable qu'il existe aussi dans ces cas des troubles dans la synthèse du glycogène à côté de ceux touchant la glycogénolyse. Dans ces cas également la courbe est allongée.

3. — D'après BARRENSCHEEN les courbes biphasiques devraient être interprétées comme le résultat de la glycogénolyse pour la première onde, et d'une résorption lente du sucre ingéré pour la seconde.

L'absence d'hypoglycémie secondaire souvent constatée est probablement due à la difficulté de formation de nouveau glycogène dans le foie, plus qu'à une utilisation réduite du sucre dans les muscles. Dans tous les cas une extrême prudence doit être gardée sur les interprétations des diverses courbes.

Les modifications du Q. R. après administration de sucre variés donnent des résultats de lecture très difficiles. Nous avons vu pourquoi. Dans l'ensemble l'augmentation du Q. R. est normale, forte dans quelques observations. (Mais l'enfant examiné par VAN CREVELD n'avait pas observé l'immobilité nécessaire). PARNASS et WAGNER dans leur cas crurent pouvoir conclure à la transformation du sucre en graisse rendant compte du Q. R. au-dessus de l'unité. Il ne semble pas que cette opinion soit justifiée. VAN CREVELD chez un de ses deux malades trouve une majoration faible du Q. R. après dioxycétone qui ne cadre pas avec la diminution marquée des phosphates.

Les modifications du métabolisme phosphatique au cours de la maladie glycogénique n'ont pu être étudiées de façon rigoureuse. Les auteurs qui ont fait ces recherches se sont contentés du dosage des phosphates inorganiques dans les urines. HERTZ trouve ainsi, une fois après administration de 30 grammes de glucose, l'autre fois après 30 grammes de fructose une forte augmentation de l'excrétion des phosphates comme dans le diabète sucré. HARNAPP après 30 grammes de fructose et après 30 grammes de galactose

trouve une légère majoration dans l'excrétion des phosphates urinaires. VAN CREVELD expérimente, 3 fois avec 30 grammes de glucose et 4 fois avec 30 grammes de fructose ; dans la majorité des expériences il trouve une diminution de l'excrétion des phosphates plus tardive et plus faible que normalement. Nous avons vu qu'on ne pouvait se baser sur des résultats aussi parcellaires pour étayer une hypothèse physiopathologique.

Quoi qu'il en soit, au cours de la maladie glycogénique le sucre absorbé est sûrement utilisé et cette utilisation diminue tous les troubles métaboliques seconds qui relevaient de l'hypoglycémie. En particulier il y a forte diminution (Cf. ob. 1), ou même disparition de la cétonurie.

Mais, toutes les perturbations qui existaient dans le métabolisme des graisses ne semble pas aussi évidemment compensées par l'absorption de sucre. Soit parce que les différents mécanismes intermédiaires entraînent un certain retard à la réponse. Soit parce qu'il existe, à côté des troubles d'utilisation des lipides causés par l'hypoglycémie, d'autres perturbations des à dues altérations jumelles portant primitivement sur les graisses. Ainsi il ne semble pas y avoir de variations inverses entre les taux de la glycémie et de la cholestérolémie au cours des modifications quantitatives de la fraction hydrocarbonée du régime.

De même il n'apparaît pas au niveau du foie l'antagonisme qu'on a voulu décrire entre la charge en glycogène et la charge en graisse. Les conditions qui font baisser le taux du glycogène hépatique encouragerait le développement de la charge lipidique de la cellule hépatique (BEST). Pourtant la glycogénopénie hépatique n'est pas une cause suffisante de stéatose du foie (BIEDERMANN). Inversement, la présence de graisse en quantité assez abondante est un fait banal dans le foie glycogénique. D'après BEST le glycogène serait uniformément réparti dans le foie. La graisse le serait également lorsqu'elle existe en petites quantités, par contre lorsqu'elle est abondante il y aurait des variations considérables entre les différentes parties du foie, d'où la difficulté de juger la stéatose hépatique sur un fragment prélevé par biopsie.

— Il est possible que la graisse au niveau du foie supplée les hydrates de carbone impropres à l'utilisation. Mais la graisse présente dans le foie est-elle due uniquement à un rapport excessif dans un but de suppléance où provient-elle elle-même en partie du glycogène stocké, tardivement transformé en graisse. Claude BERNARD étudiant la fonction glycogénique signale la transformation lipidique des plaques riches en glycogène de la face interne de l'amnios, mais peut-être ne s'agit-il ici que d'un processus dégératif secondaire ; et nous ne pouvons conclure sur ce point.

Toutefois la lipémie élevée avec augmentation du taux des lipides et du cholestérol libre et esthérifié confirme le transport d'ester du cholestérol vers le foie. HERTZ a montré par des bilans qu'il n'y avait pas retention de cholestérol mais que celui-ci était d'origine endogène. Les graisses sont mobilisées en excès au dépend des dépôts périphériques où elles sont accumulées en grande quantité. Apportées au foie elles serviraient alors à la néoglucogénèse et oxydées incomplètement donneraient naissance à la cétose (GEELMUYDEN). Et c'est en provoquant une mobilisation accrue des dépôts graisseux périphériques que l'injection d'adrénaline produirait l'accentuation de la cétose.

Enfin disons que nos moyens d'enquête biologique n'ont pas permis de découvrir de perturbations dans le *métabolisme des protides*. C'est seulement dans le cas de PARNASS et WAGNER qui s'accompagnait de glucosurie qu'on a pu constater une augmentation de la teneur en sucre des urines sous l'influence de l'alimentation carnée ; fait qui pourrait extérioriser la formation du sucre au dépend des protides. Peut-être à l'état de jeûne les protéines musculaires sont elles utilisées comme les graisses au niveau du foie et ce phénomène pourrait ainsi intervenir pour expliquer la gracilité et la flaccidité des muscles constatées dans de nombreux cas de polycories glycogéniques. En effet la désintégration du tissu musculaire est extériorisée par l'augmentation du taux urinaire de la créatine et de la créatinine trouvée dans notre cas et dans celui de HERTZ où est rapportée l'excrétion quotidienne dans 665 cc. d'urine de 0,56 gr. de créatinine et

de 0,1703 gr. de créatine. On sait qu'il existe une créatinurie physiologique chez l'enfant lors de la croissance. Chez l'adulte, le jeûne et l'exercice musculaire font apparaître de petites doses de créatine dans les urines. La présence de celle-ci est le témoin de l'accroissement du catabolisme protéique endogène (TERROINE). RIESSER et BRENTANO par une série d'expériences ont démontré que la créatinurie endogène était le témoin de la glycogénolyse musculaire. Pour ces auteurs « la créatinurie n'est pas due à la disparition ou à la mise en liberté d'une réserve de créatine constante et préformée dans l'organisme, mais à une néoformation ou une hyperproduction de créatine qui se passe apparemment dans le muscle ». En effet la créatine apparaît transitoirement dans le muscle au cours de la contraction musculaire qui s'accompagne de la combustion d'hydrates de carbone. Dans la phase anaérobie, le phosphagène se scinde en acide phosphorique qui estérifie les hexoses venant du glycogène et en créatine. Dans un stade ultérieur l'acide créatino-phosphorique est résynthétisé grâce à l'énergie dégagée par l'oxydation du sucre.

HUNTER a signalé que la créatinurie a été observée dans les atrophies musculaires les plus variées. KINDLER la constate dans les cardiopathies mais il l'attribue ici à l'anoxémie. Le professeur FIESSINGER et de son élève GAULTIER voient également dans la créatinurie le signe de la souffrance de la fibre striée. Avec DUNAN et VAGUE ils accusent également le foie dans l'apparition du phénomène, invoquant au niveau de celui-ci un défaut de transformation de la créatine en créatinine et un défaut de péxie. Dans les cas observés par le Professeur FIESSINGER, le taux de créatinurie était parallèle aux autres signes d'insuffisance fonctionnelle du foie ; or dans les observations de glycogénose, la cellule hépatique ne montre aucune altération lorsqu'on l'interroge par les épreuves classiques, et c'est au niveau du muscle qu'il faut placer la cause de l'hypercréatinurie.

PATHOGÉNIE DE LA POLYCORIE GLYCOGÉNIQUE

La fixité du glycogène hépatique étant admise à la base de la physiopathologie des polyocries pathogéniques, il restait à en préciser l'origine. Les auteurs envisagèrent toute une série de causes tissulaire, nerveuse, endocrinienne que nous discuterons successivement.

I. — Persistance d'un état fœtal

Ce fut la pensée de VON GIERKE, c'est la théorie qu'a soutenue VAN GREVELD. Celui-ci rappelle que le glycogène embryonnaire ainsi que celui de l'enfant immédiatement après la naissance se rapproche du glycogène polycorique quant à la difficulté de sa glycogénolyse post mortem. HERTZ étudie l'autolyse post mortem d'une bouillie de foie de nouveau-né dans l'eau distillée avec adjonction d'un peu de chloroforme et de chlorure de sodium. Le mélange est porté à 37°. L'auteur trouve une autolyse faible, qui est est légèrement accrue par la présence d'un tampon à 6,9. Quant au pouvoir glycogénolytique des viscères vis-à-vis du glycogène pur, il augmente avec l'âge du fœtus. Mais il s'agit là de recherches assez grossières, et les résultats sont difficiles à comparer entre eux.

Plus intéressant sont les travaux de VAN GREVELD. Il étudia le métabolisme des hydrates de carbone chez les nouveaux-nés prématurés. Il trouve que ceux-ci ont une glycémie basse : 4 heures après un biberon, 65% des dosages donnent des chiffres inférieurs à 0,70 et souvent des chiffres inférieurs à 0,65, parfois sont obtenues des valeurs encore plus basses : 0,46 gr., 0,43 gr. et même 0,33 gr. et 0,27 gr. Alors que les divers

auteurs trouvent chez les nourrissons nés à terme des glycémies qui oscillent entre 0,70 et 1,20 gr. Cette hypoglycémie des prématurés s'efface progressivement en quelques semaines et le plus souvent le taux du sucre sanguin atteint la normale après 4 mois. Cette durée est variable suivant chaque enfant. L'auteur montra également que l'ingestion de petites quantités de dextrose (1,50 gr. par kg. de poids) chez les prématurés, deux à trois semaines après leur naissance faisait succéder à l'hypoglycémie initiale une hyperglycémie forte, ainsi la glycémie passait en 1 heure de 0,69 gr. à 2,22. Si nous notons que chez ces nouveaux-nés le foie déborde toujours les fausses cotes et qu'il y a tendance à la cétose, nous voyons qu'est réalisé un tableau très proche de la maladie glycogénique. VAN CREVELD n'a pas fait d'injection d'adrénaline à ces enfants, mais il est probable que le glycogène fœtal est moins facilement utilisable également *in vivo*.

Nous dirons qu'au cours de nos expériences de perfusion, si nous avons trouvé un pouvoir glycogénolytique du sérum des nouveaux-nés sensiblement égal à celui des adultes, il semble qu'il y ait chez le prématuré un pouvoir faible.

Le rapprochement des propriétés du glycogène au cours des polycories de celles du glycogène fœtale est une notion très intéressante, mais elle est insuffisante pour affirmer la cause de la maladie : il faudrait trouver un même vice métabolique dans les deux cas. Il en est de même pour l'analogie existant entre le glycogène des malades atteints de polycorie et celui des animaux hibernants que souligne SIEGMUND ; ce dernier invoque alors, de façon assez gratuite une réactivité affaiblie du sympathique.

II. — Origine nerveuse

On a pensé souvent que l'origine de la maladie qui nous occupe était une lésion des noyaux gris centraux présidant au métabolisme général. Ceci est une des hypothèses à retenir.

A. — *L'existence de ces centres végétatifs* a été suspectée à la suite de la piqûre classique effectuée par Claude BERNARD au niveau du plancher du quatrième ventricule qui provoqua chez l'animal d'expérience une glycosurie. Mais celle-ci était transitoire et sa présence était insuffisante pour affirmer l'existence d'un mécanisme permanent de contrôle. Celui-ci fut par contre affirmé quand ISENSCHMIDT et KREHL découvrirent des centres thermorégulateurs qui implicitaient l'existence de noyaux influençant la nutrition.

Les divers centres végétatifs du diencéphale siègent dans les quelques millimètres carrés situés entre le chiasma optique en avant et les corps mamillaires en arrière et leur proximité anatomique rend très difficile l'expérimentation rigoureuse.

Les cellules végétatives sont de type bipolaire, en banc de poisson, parfois disposées de façon atypique en pelote ou en « ordre dispersé » ; sur une grande étendue il n'y a pas d'agglomération définie (LARUELLE). Nous ne décrirons pas l'architecture des différents centres : nous nous bornerons à rappeler que ROUSSY et MOSINGER les systématisent ainsi :

Dans l'hypothalamus antérieur :

1. Les noyaux périventriculaires supérieur et inférieur.
2. La substance grise fondamentale de l'hypothalamus antérieur.
3. Le noyau suprachiasmatique.
4. Le noyau tangentiel.
5. Le noyau paraventriculaire.
6. Les noyaux propres du tuber.
7. Le noyau pallido-infundibulaire de GREVING.
8. Le segment antéhypophysaire du noyau hypothalamo-mamillaire.

Dans l'hypothalamus postérieur :

1. La substance grise périventriculaire de l'hypothalamus postérieur.
2. La substance grise fondamentale de l'hypothalamus postérieur.
3. Le noyau mamillaire interne.
4. Le noyau mamillaire latéral.
5. Le noyau pré-mamillaire.

6. Le noyau supramamillaire.

7. Le noyau hypothalamomamillaire (très important).

Ces différents noyaux sont reliés par de nombreuses voies les uns aux autres et aux différentes formations végétatives de l'hypothalamus, aux régions soubthalamiques. Ils reçoivent des voies afférentes venant du cortex, du thalamus, du striatum, les voies sensibles centrales. Ils émettent des voies efférentes descendantes jusqu'à la moelle lombaire, hypophysipète, thalamo-cortico-striopète, épithalamopète, et pénétrant dans le nerf optique.

Le fonctionnement de ces centres est très difficile à étudier par suite des synergies fonctionnelles innombrables qui existent entre eux et les glandes endocrines en particulier l'hypophyse. Quelques localisations fonctionnelles ont pu néanmoins être établies.

Dans l'hypothalamus antérieur, les noyaux propres du tuber seraient le centre du métabolisme de l'eau et de la fonction génitale ; le noyau paraventriculaire intervient dans le métabolisme des glucides.

Dans l'hypothalamus postérieur siège le centre excito-sécrétoire des médullosurrénales (BEATTIE, BROW et LONG). ROUSSY estime que cette fonction revient au noyau hypothalamomamillaire. Notons que ces centres de l'hypothalamus postérieur se comportent comme des noyaux orthosympathiques alors que ceux de l'hypothalamus antérieur sont l'origine de l'innervation parasympathique de l'hypophyse.

Ces divers centres végétatifs peuvent agir par un mécanisme nerveux direct sur tous les métabolismes.

Ainsi dans le métabolisme de l'eau, la polyurie peut être provoquée en dehors de l'hypophyse.

Dans le métabolisme des hydrates de carbone. Au cours de la célèbre piqûre de Claude BERNARD lésant le noyau dorsal du vague et entraînant une dégénérescence rétrograde du noyau périvericulaire (BRUGSCH, DRESEL et LEWY), il faut admettre, à côté de l'hypersecrétion des médullosurrénales d'origine splanchnique, une action directe sur le foie : action adrénérurgique des terminaisons sympathiques. C'est à la suite de cette expérience que LOEB pour la première fois soulève l'hypothèse du rôle glycorégulateur du tuber

cireneum ; celui-ci fut démontré ensuite par ASCHNER puis CAMUS et ROUSSY. Nous ne rappellerons pas les nombreux faits qui ont été rapportés confirmant ces notions.

De même un grand nombre d'observations cliniques et d'expériences apportent la certitude de centres hypothalamiques réglant le métabolisme des graisses. Il existerait, en outre, une voie neurale directe passant par les centres végétatifs bulbo-médullaires. La topographie en plages localisées des zones d'adipose et de raréfaction du tissu cellulaire sous-cutanée dans les polycories parle en cette faveur à côté de la lipodystrophie de SIMONS. On a montré que chez le cobaye à l'état de jeune, l'extrémité dénervée est plus riche en graisse que l'extrémité normale. (LORTAT-JACOB et VITRY, MANSFELD et MULLER). Les belles expériences de WERTHEIMER (1926) ont montré qu'après section médullaire entre D. 1 et D. 7 l'intoxication phloridzinique ne provoquait pas la mobilisation des dépôts graisseux obtenue lorsque le névraxe est indemne. Citons ici l'intéressante observation de SCOTT qui dans 6 cas de ventriculographie constate une acétonurie indépendante de toute glucosurie.

Notons que toutes ces expériences prouvent bien le rôle du système nerveux dans la mobilisation des graisses, mais ne préjugent pas de la nature de ce rôle : soit comme *primum movens* des modifications métaboliques, soit comme simple agent de transmission périphérique.

B. — *Comment les divers centres métaboliques peuvent-ils agir sur la glycogénolyse hépatique ?* Le mécanisme d'action n'est pas circulatoire comme l'avait cru primitivement Claude BERNARD, lorsqu'il avait constaté une hypervascularisation hépatique au cours de l'hyperglycémie provoquée par sa piqûre. L'action nerveuse métabolique a pu être dissociée de l'action vasomotrice (MORAT et DUFOUR, les CAVAZZANI). Au cours de l'asphyxie la glycogénolyse est augmentée alors que la circulation hépatique est diminuée.

Les centres pourraient, par contre, agir directement par les nerfs périphériques, sur la trophicité et la valeur fonctionnelle de la cellule. Puisque c'est le foie qui nous intéresse surtout, il nous faut envisager le rôle des filets qui se rendent

à cet organe. Il a été étudié dans sa thèse récente par BROCARD. L'excitation du sympathique provoque le catabolisme du glycogène hépatique et l'action glycogénolytique des filets sympathiques est indéniable (FRAUD et MARCHAND). Grâce à la sympathectomie certains auteurs ont obtenu une hypoglycémie (RETIF), une tolérance accrue pour les hydrates de carbone, ou même une augmentation du taux du glycogène hépatique (FISCHERA). Mais il faut tenir compte dans ces expériences du rôle des anesthésiques et du schock opératoire. Pour l'École de STEFANI le pneumogastrique, au contraire, aurait une action inhibitrice sur la glycogénolyse. En fait les résultats ne permettent pas ici de conclusion aussi sûre. Et la dénervation totale du foie n'amène pas de perturbations métaboliques importantes, c'est dire qu'il faut conclure avec BROCARD « que le mécanisme nerveux contrôlant la physiologie cellulaire du foie semble un mécanisme de luxe n'intervenant que pour des changements brusques dans le régime fonctionnel.

Par ailleurs les centres diencephaliques agissent sur les divers métabolismes par voie neuro-hormonale et celle-ci nous paraît beaucoup plus importante que la voie nerveuse directe. Dans ce cas si le stimulus est nerveux, c'est le déséquilibre hormonal qu'il entraîne qui est le fait essentiel de l'affection. Nous sommes ramenés à une pathologie glandulaire. Le tubercinéum agit en effet grâce à la présence de centres excito-sécrétoires sur les surrénales, le corps thyroïde, le pancréas (centre excito-sécrétoire et centre freinateur). Mais surtout il agit sur l'hypophyse par l'intermédiaire des centres d'innervation qu'il contient.

Cette glande est en effet innervée par une double voie sous la dépendance du tuber.

1^o Le faisceau hypothalamo-hypophysaire qui vient de la plupart des noyaux de l'hypothalamus antérieur appartenant au système orthosympathique et se termine dans les lobes intermédiaires et postérieur de la glande. Roussy a démontré que de nombreuses fibres atteignent le lobe antérieur et participent ainsi au fonctionnement hormonal de ce lobe, contrairement à ce que l'on croyait jusque-là.

2. Les filets de nature sympathique venant du ganglion

cervical supérieur cheminant avec la carotide interne et gagnent tous les lobes glandulaires. Le ganglion cervical supérieur est lui-même en relation avec l'hypothalamus (KARPLUS et KREIDL, BEATHIE, DEREL et BALLONNE).

ROUSSY et MOSINGER ont étudié le rôle régulateur que joue l'hypothalamus vis-à-vis de l'hypophyse ; ils ont décrit l'action tonique permanente qu'exercent ces centres sur la sécrétion glandulaire ; et ont montré en outre le rôle que ceux-ci jouent dans un grand nombre de réflexes sécrétoires à point de départ très variés : impulsion sensitivosensorielle, excitations d'origine striée, excitation provenant des centres extrapyramidaux sous-striés, stimulations d'origine périventriculaire et même psychique. Expérimentalement la stimulation faradique de l'hypothalamus déclanche l'excrétion hypophysaire (KARPLUS et PEEZENICK). Inversement DAVIS, CLEVELAND et INGRAND ont obtenu par des lésions bilatérales intéressant la substance grise centrale de l'hypothalamus (l'hypophyse étant intacte) le même retentissement sur le diabète pancréatique expérimental que celui dû à l'hypophysectomie.

C. — *Existe-t-il une lésion de ces centres métaboliques à l'origine de la polycorie glycogénique ?*

Plusieurs auteurs le pensent, en Allemagne surtout. LOESCHKE l'a affirmé dans un article récent. L'auteur mentionne les vieilles expériences de MIYANCHI ; il rappelle que FLEISCHAUER dosant le glycogène du sang de cadavre, trouve son taux particulièrement élevé quand la cause qui a entraîné la mort est centrale (sarcome du cerveau, sclérose multiple, complication des fractures du crâne, etc.). Il insiste sur le cas de WILDER, glycogénose vraisemblable, où aurait été porté le diagnostic d'hydrocéphalie interne ; il en rapproche celui de ERBEN et KUSTER où la selle turcique est aplatie et allongée. Surtout il rapporte un de ses propres cas où existent plusieurs calcifications intracrânienne d'aspect spécial et où l'enfant présentait des troubles neurologiques. L'auteur pense que les perturbations dans le métabolisme de l'eau pouvant exister dans les cas de glycogénose auraient

une origine centrale, il évoque également une origine centrale possible aux sueurs de ces enfants et note leur psychisme spécial.

Certes, dans un grand nombre d'observations de polycorie glycogénique on retrouve dans l'enfance, nous l'avons dit, des accidents d'ordre neurologique : le plus souvent ce sont des crises brusques et transitoires avec cyanose, contracture puis état de torpeur ; et on pourrait invoquer à leur origine une hydrocéphalie. Mais il faut insister sur le fait que tous les signes nerveux observés chez ces malades peuvent être secondaires dans les premiers mois de la vie à une hypoglycémie encore mal compensée. GRAYZEL a noté que l'hyperinsulinisme entraînant des convulsions peut produire chez le lapin des changements anatomiques dans le cerveau. GRAHAM et WOMACK ont trouvé des hémorragies dans le système nerveux central au cours d'hypoglycémies sévères. Ailleurs KRAMER rappelle encore, que des modifications des granules de NISSELE des cellules ganglionnaires de la substance blanche de la moelle ont été trouvées dans des cas de shocks insuliniques d'évolution fatale.

Disons enfin que ces symptômes neurologiques peuvent dans certains cas où l'hypoglycémie ne peut être incriminée, relever de lésions secondes des cellules nerveuses frappées elles aussi par la surcharge glycogénique.

Nous ne pouvons pas accorder de valeur à l'expérimentation de NEUTEBOOT qui voudrait démontrer l'existence de lésions neurologiques à la base de la maladie : les traumatismes médullaires qu'il impose à ses lapins d'expérience soit par choc sur la colonne vertébrale, soit en lésant directement la moelle, relèvent d'une technique trop grossière. Ses résultats d'ailleurs ne sont pas concluants puisqu'une seule fois l'auteur a constaté une surcharge de glycogène sur un foie de lapin dont l'état antérieur n'avait pas été vérifié, alors que l'importance des variations individuelles dans la charge hépatique est un fait bien connu chez ces animaux.

Même si les lésions diencéphaliques étaient le *primum movens* de l'affection, elles agiraient vraisemblablement, comme le confirment les diverses expérimentations, par l'intermédiaire des glandes endocrines qui sont sous leur

dépendance. Nous avons dit en effet que les diverses perturbations métaboliques d'origine purement nerveuse qui ont été obtenues en lésant les noyaux végétatifs, par un processus d'irritation vraisemblablement, ont été brusques dans leur apparition et transitoires dans leurs effets s'opposant ainsi aux manifestations essentiellement permanentes et stables des perturbations glycogéniques. Il faudrait concevoir un stimulus permanent dont les effets soient constants, sans période de fatigue ou de latence, ce qui n'est pas dans la note de ce que nous sommes habitués à considérer comme l'expression d'accidents neurovégétatifs, essentiellement paroxystiques même lorsque la cause paraît permanente.

III. — Origine hormonale

C'est pourquoi il nous semble que c'est à la recherche d'un état hormonal pathologique qu'il faut s'attacher pour découvrir la pathogénie de la maladie glycogénique.

A. — Quelles sont les GLANDES ENDOCRINES qui ont été incriminées dans le déterminisme des glycogénoses ? Celles qui jouent un rôle quel qu'il soit dans le métabolisme des hydrates de carbone ; c'est dire pratiquement toutes.

En effet rappelons les quelques points qui se sont imposés au long des innombrables recherches sur ce sujet.

1. *Le pancréas.* — Joue un rôle majeur dans la régulation glycémique grâce à sa sécrétion interne insuliniennne.

L'insuline introduite expérimentalement dans l'organisme entraîne : une baisse de la glycémie proportionnelle à la quantité d'hormone injectée. Cette constatation est le résultat de plusieurs phénomènes. Le premier est l'augmentation de la combustion du sucre dans les tissus : il a été amplement démontré. HEPBURN et LATCHFORD l'ont montré sur le cœur isolé, BISSINGER, LESSER et ZIPF expérimentant chez la souris ont constaté une disparition trois fois plus rapide du sucre après adjonction d'insuline ; NEUBERG,

GOTTSCHALK et STRAUSS, de même BUCHNER et GRAFE, ont noté l'augmentation de la consommation d'oxygène dans des fragments de tissus en présence d'insuline ; de même AHLGREN en employant la méthode de THUNBERG. MANN et MAGATH montrant que la chute de la glycémie après insuline est plus forte que celle obtenue par hépatectomie parlent en faveur de l'augmentation de la combustion du sucre.

Par contre le mécanisme chimique de cette action est inconnue et sa place dans les étapes de la dégradation des sucres varie avec les auteurs. Pour un certain nombre elle favoriserait la phosphorylation du glucose (POLONOVSKI, BIZARD, WAREMBOURG et LAMOUR).

Par ailleurs l'insuline exerce certainement une action sur le glycogène hépatique, mais celle-ci est plus difficile à apprécier.

Par les perfusions de foie isolé on trouve des résultats contradictoires chez les divers auteurs suivant les animaux de laboratoire employés. Opérant sur les foies de grenouilles dont le glycogène paraît plus stable que celui des foies de mammifères, ISSEKUTZ trouve que cette hormone produit une diminution de la glycogénolyse ; de même FLUCH, GREINER et LÆWI confirment ce fait et précisent que l'action de l'insuline dure plusieurs heures, ils apprécient la consommation d'oxygène dans le foie ce qui leur permet de conclure que la baisse de la glycémie n'est pas due à une utilisation accrue de sucre. KAMEI opérant sur des rats trouve par contre une augmentation du sucre libéré. GRANDALL et CHERRY montrent que si la sortie du sucre du foie est faible l'insuline l'augmente, si elle est forte elle la diminue. Le professeur FIESSINGER fait les mêmes constatations sur le foie de chien.

En fait pour interpréter les résultats il faut tenir compte des deux principes existant dans l'insuline commerciale :

— Le premier hyperglycémiant faible, agissant précocement.

— Le second hypoglycémiant.

Il est plus difficile encore d'interpréter les expériences recherchant le rôle de l'insuline sur la synthèse du glycogène,

ou eurent lieu des injections d'insuline sur un organisme entier dans lequel l'injection est aussitôt suivie d'une série de réponses hormonales surajoutant leurs effets à celui propre de l'hormone administrée. La majorité des auteurs admettent que sur le foie normal l'insuline vide le contenu glycogénique ; pour certains elle inhiberait également la néoglucogénèse au dépend des graisses (notions tirées des modifications du Q. R. après insuline par LAUFBERGER), ainsi que celle dépendant des acides aminés (BACH et HOLMES). Par contre elle favorise certainement la charge en glycogène du foie diabétique (CRISTOL, HEDON, LOUBATIÈRE et MONNIER). Pour GOLDBLATT ce même effet glycogénopexique se retrouverait sur les individus normaux très jeunes.

En fait il faut dans l'appréciation de ces résultats discuter :

— Les doses employées : soit physiologiques, soit massives.

— Surtout les effets superposés de la réponse surrénalienne antagoniste qui succède à toute injection d'insuline. Nous ne pouvons pas conclure.

Enfin il ne semble pas que l'insuline puisse agir directement sur la glycogénolyse musculaire et son action se ferait ici par l'intermédiaire des surrénales (KAMEL, DAOUD et GOHAR).

Un certain nombre d'auteurs ont discuté l'origine pancréatique de la maladie glycogénique, remarquant qu'un certain nombre de ses symptômes étaient semblables à ceux de l'hyperinsulinisme :

— L'hypoglycémie s'accompagnant parfois de sueurs profuses et de malaises parlaient en cette faveur.

— De même l'augmentation de la tolérance aux hydrates de carbone de ces enfants chez lesquels l'étude du Q. R. montre que les hydrates de carbone sont normalement utilisés.

— Enfin la faiblesse de la réponse à l'adrénaline elle-même, était explicable par l'excès de l'hormone antagoniste et WILDER l'a prouvée dans un cas d'hyperinsulinisme confirmé par l'examen anatomique.

— La surcharge de glycogène hépatique pouvait être ex-

plicable à la suite des expériences de GOLDBATT, confirmé d'ailleurs par SAHYM et LUCK, CORKILL, BISCHOFF et LONG puisque le très jeune âge des individus atteints pouvait se retrouver dans la maladie glycogénique.

En fait, cette hypothèse doit être rejetée car : anatomiquement, il n'a pas été possible au cours des vérifications *post mortem* faites chez des enfants atteints de pycorie glycogénique de retrouver l'hyperplasie et les signes d'hyperfonctionnement des îlots de LANGERHANS. Secondement l'hypoglycémie de la maladie glycogénique revêt un aspect clinique différent de celui de l'hyperinsulinisme par l'absence ou la modicité des signes fonctionnels qu'elle entraîne.

Enfin à notre avis l'hypermotilité de ces enfants aux injections d'insuline ne serait pas explicables si leur organisme en contenait déjà des doses excessives. Nous dirons qu'à notre avis l'hyperinsulinisme n'est que relatif, devant la défaillance des régulations antagonistes, alors que le taux de la sécrétion insuliniennne est vraisemblablement normale et que son rôle reste au second plan.

2. — *La place des surrénales* dans le métabolisme des hydrates de carbone n'est guère moindre que celle du pancréas, par l'intermédiaire de l'adrénaline avant tout.

L'injection de cette hormone produit sur la glycémie un effet opposé à celui de l'insuline : elle donne naissance à de l'hyperglycémie. Ce fait résulte encore ici des divers modes d'action de l'hormone :

— Antagoniste de l'insuline, elle ralentit les oxydations dans les tissus périphériques (CORI) (COLWELL et BRIGHT).

— Elle agit sur le glycogène hépatique en augmentant la glycogénolyse et partant le sucre dans les veines sus-hépatiques (LA BARRE et HOUSSA). Pour certains elle augmenterait également la néoglucogénèse.

— Elle agit plus encore sur le glycogène musculaire produisant ici encore la glycogénolyse et l'augmentation de la lactacidémie (CORI et CORI).

Enfin on a dit qu'elle préside à la resynthèse du glycogène dans le foie au dépend de cet acide lactique libéré par le muscle (CORI et CORI), pour d'autres ce phénomène se

produirait par l'intermédiaire de l'insuline (BOLLMAN, MANN et WILHELMY).

L'adrénaline intervient également sur le métabolisme des graisses :

— Elle provoquerait la mobilisation des réserves périphériques et le transport des graisses vers le foie.

— En tous cas elle augmente la cétose, alors que la surrénalectomie la fait diminuer (Mc KAY et BARNES). COLWELL et BRIGHT voient sous l'effet de l'infusion intraveineuse constante de glucose et d'adrénaline à la dose de 0,001 mmgr. kilominute que le quotient respiratoire non protidique tombe au chiffre des graisses ; BURCKARD et KAYSER dans l'hyperadrénalinémie physiologique provoquée par le froid constate que le Q. R. des extra calories est celui des graisses : il y a donc diminution relative de l'oxydation des glucides et augmentation de la combustion des graisses.

Dans l'ensemble *l'adrénaline apparaît comme l'hormone antagoniste de l'insuline*, ceci a été confirmé par les expériences suivantes :

— L'injection d'une des substances est toujours accompagnée par la sécrétion de l'autre dans l'organisme, ceci rend compte pour une part de l'hypoglycémie post adrénalinique (ZUNZ et LA BARRE). De même l'hypersecrétion post insulinique d'adrénaline a été démontrée par de nombreux auteurs : CANNON, Mc IVER et BLISS ; ABE ; HOUSSAY, LEWIS et MOLINELLI ; YEN ; LA BARRE et HOUSSA. L'insuline empêche la production de l'hyperglycémie adrénalinique et l'adrénaline fait disparaître l'hypoglycémie insulinique (MAGENTA et BIASOTTI). Ainsi après surrénalectomie la sensibilité à l'insuline est très augmentée même si l'animal est traité par la cortine (SUNDBERG ; LEWIS ; HALLION et GAYET) LONG et LUKENS montrent que si on pratique une surrénalectomie double à des chiens préalablement rendus diabétiques par pancréatectomie, la dose d'insuline nécessaire est réduite au $1/4$ ou au $1/5$ de celle précédemment utile. La réinjection d'adrénaline à ces animaux augmente à nouveau le taux d'insuline nécessaire (WARD, FERRIL, ROGOFF et BARNES). GRIESBACH et BORNSTEIN en perfusant des foies de chien constatent que l'effet de l'adrénaline est

inhibé par l'insuline. ISSEKUTZ constate qu'après avoir traité des grenouilles par des injections d'insuline dans le sac lymphatique 15 à 23 heures avant l'expérience, la glycogénolyse adrénalinique est beaucoup plus faible. KEPINOV en perfusant successivement des foies de grenouille avec de l'insuline puis de l'adrénaline trouve l'inhibition de l'effet de la deuxième par la première. Nous-même l'avons confirmé dans nos expériences.

Il est donc rationnel que les auteurs qui n'aient pas pu admettre l'hyperinsulinisme à la base des polycories glycogéniques aient pensé à un hypofonctionnement surrénalien. En cette faveur parle en effet :

— L'hypoglycémie chronique et l'hypersensibilité à l'insuline.

— De même l'accumulation de glycogène dans le foie et dans les muscles pourrait relever d'un défaut de glycogénolyse par manque d'adrénaline. Et les expériences de VIALE montrant que le glycogène d'animaux surrénalectomisés possédait une singulière stabilité après la mort semblait un argument très important.

Pourtant c'est ici encore une théorie à rejeter.

En effet il manque dans le tableau de l'affection qui nous occupe tous les autres signes classiques, et vérifiés authentiques, de l'insuffisance surrénalienne : l'asthénie, la pigmentation, l'hypotension, surtout. La tension artérielle de ces enfants a toujours été trouvée normale et leur réaction vasomotrices et tensionnelle normales, au cours de la peur ou de la colère, viennent témoigner de la décharge adrénalinienne qui accompagne ces sentiments. Certes, il n'existe pas de technique de dosage de l'adrénalinémie applicable chez ces enfants puisque les méthodes physiologiques demandent le prélèvement du sang dans la veine rénale elle-même ; mais il nous semble qu'il existe assez d'arguments en faveur d'une décharge normale d'adrénaline. D'ailleurs s'il y avait carence d'adrénaline dans l'organisme comment pourrait-on expliquer le faible retentissement sur la glycémie de son introduction parentérale.

Nous ne discuterons pas le rôle que peuvent jouer dans les polycories glycogéniques les corticosurrénales dont l'action

n'a pu être appréciée que par l'emploi d'extrait et qui est encore mal connu ; ni des glandes génitales et des parathyroïdes dont l'influence reste au second plan.

3. — Nous rappellerons que certains auteurs frappés de la ressemblance existant entre certains cas de maladie glycogénique et le myxoedème ont invoqué une perturbation *thyroïdienne* : la similitude des deux affections n'est que grossière et s'il est certain que le corps thyroïde influence les divers métabolismes il semble que ce soit par l'augmentation des échanges qu'il produit et non par une action élective directe (BURCKARD et KAYSER). S'il peut y avoir dans certains cas un hypofonctionnement thyroïdien celui-ci est secondaire et contingent.

4. — Par contre il est une glande qui attire la discussion de tous les auteurs, s'étant intéressés à la maladie glycogénique et qui à notre avis doit être incriminée à la base même des perturbations métaboliques observées c'est L'HYPOPHYSE ou mieux le *lobe antérieur de l'hypophyse*.

A. — Le premier fait connu concernant son rôle métabolique a été la glycosurie de l'acromégalie. Des études innombrables ont été faites ces dernières années, surtout en Amérique, en vue de préciser le rôle que joue l'hypophyse dans l'orientation des divers métabolismes. Malheureusement les expériences, souvent faites dans des conditions expérimentales différentes, donnent des résultats contradictoires. Il est difficile de concevoir les activités complexes et multiples de cette glande : la liste des hormones qu'elle secrète est longue, trop longue peut-être même, car il est possible qu'un même principe ait des actions différentes suivant les conditions et les organes auxquels il est destiné.

Un fait est à redire ici, c'est la synergie fonctionnelle existant entre l'hypophyse et l'hypothalamus. Nous avons dit comment celui-ci réglait la sécrétion de celle-là. A l'inverse la colloïde hypophysaire qui s'infiltre vers les noyaux végétatifs du tuber par toute une série de voies influence le fonctionnement de ceux-ci. Et il nous semble impossible

dans l'état actuel de nos connaissances de pouvoir dire, lorsque nous parlons de fonction hypophysaire, la part qui revient à l'hypophyse :

— Soit comme instigateur.

— Soit comme intermédiaire.

Et nous aurons toujours en vue alors, une fonction appartenant à la fois à l'hypophyse et au mésencéphale.

Le fait expérimental crucial mettant en lumière le rôle essentiel de l'hypophyse dans le métabolisme général est celui obtenu pour la première fois par HOUSSAY à savoir : l'atténuation du diabète phlorydzinique, adrénalinique et pancréatique par l'hypophysectomie. Le fait a été confirmé par tous les auteurs et ne souffre plus de discussion. On assiste à la disparition de la cétose et de la glycosurie, à la réduction de la glycémie et à la récupération par le foie de la faculté de stocker le glycogène. La disparition successive de deux facteurs hormonaux contradictoires crée donc, un état plus proche de la normale que celui obtenu par la soustraction de l'un d'eux seulement.

De nombreuses recherches ont alors essayé de préciser l'état du métabolisme hydrocarboné après hypophysectomie. De l'ensemble des expériences, il ressort les résultats suivants :

— L'hypoglycémie à jeun : moyenne de 0,60 sur 40 cas de CHAMBERS, SWEET et CHANDLER. Cette hypoglycémie n'est pas due à une augmentation des possibilités d'oxydation des hydrates de carbone : les mêmes auteurs constatent que le Q. R. non protidique est normal. D'autre part, elle ne relève pas d'un hyperinsulinisme, les auteurs trouvent un taux normal d'insuline dans le tissu pancréatique. Il faut donc admettre une diminution de la glycogénolyse hépatique.

— L'hypersensibilité à l'insuline : 0,025 unités par kilo et par voie endoveineuse entraîne la même chute de la glycémie qu'une dose dix fois plus élevée sur l'organisme normal (CHAMBERS, SWEET et CHANDLER). Une dose d'insuline qui chez un animal normal n'entraîne qu'un léger fléchissement de la courbe glycémique amène ici une baisse rapide s'ac-

compagnant de convulsions et pouvant aboutir à la mort si on ne fournit pas de sucre à l'organisme ; quoiqu'à ce moment la décharge d'adrénaline soit normale. En effet, chez ces animaux on retrouve :

— Une réponse faible à l'injection d'adrénaline sous-cutanée : elle est parfois totalement absente (BACHMANN ; CHAIKOFF, REICHERT, RÉAD et MATHES ; COPE et MARKS ; CORKILL, MARKS et WHITE ; HOUSSAY et BENEDETTO YUNG). Certains auteurs ont pensé que cette anomalie tenait à un défaut de la résorption cutanée et que les courbes glycémiques observées à la suite d'injection intraveineuse d'adrénaline étaient normales (MARKS ; BIASOTTI). Les résultats que nous avons obtenus contredisent cette assertion.

Les réserves glycogéniques seraient sensiblement normales lorsque l'animal est bien nourri (CHAIKOFF, MOLTOM et REICHERT). Elles baisseraient par contre très rapidement au cours du jeûne.

Toutes ces manifestations relèvent bien de l'hypophyse elle-même et plus particulièrement de son lobe antérieur. En effet les injections d'extrait à l'animal opéré les font disparaître.

L'hypophyse joue donc un rôle de premier plan dans la régulation du métabolisme hydrocarboné.

Par contre il est extrêmement difficile de dire par quels mécanismes. Elle agit certainement sur la glycogénolyse hépatique et musculaire ; peut-être agit-elle directement sur l'oxydation des hydrates de carbone périphériques en freinant celle-ci, ce qui n'est pas certain. Pour un certain nombre d'auteurs, elle préside à la gluconéogénèse au dépend des protéines et des graisses. Toutefois l'animal hypophysectomisé est capable d'utiliser ces métabolites. Mais quelles que soient les réactions chimiques qu'elle provoque il est intéressant de savoir qu'en dehors de son action stimulante sur les autres glandes endocrines elle produit des réactions métaboliques grâce à des hormones agissant directement.

Ces ou mieux cette hormone hypophysaire agit synergiquement avec l'hormone des glandes surrénales tendant à produire les mêmes phénomènes et formant un couple

hyperglycémiant s'opposant à une hormone hypoglycémiant majeure : l'insuline. L'antagonisme de ces deux groupes d'hormones et l'annihilation de leurs effets par leur injection simultanée a été amplement démontrée expérimentalement (Rappelons l'hypersensibilité à l'insuline des hypophysectomisés, l'amélioration du diabète après hypophysectomie. La quantité d'insuline nécessaire pour la survie d'un animal pancréatectomisé est inversement proportionnelle au taux d'adrénaline restant après surrénalectomie). L'organisme se trouve ainsi maintenu dans un équilibre instable par le jeu de ces deux forces contraires. Lorsque l'une ou l'autre prédomine il verse dans l'état diabétique ou dans le coma hypoglycémique. Il s'agit là d'un mécanisme d'ajustement permettant de faire face aux éventualités inopinées qui se présentent à l'organisme, mais aussi d'un mécanisme de luxe, et l'individu peut vivre lorsqu'il a été supprimé totalement, s'il est maintenu dans des conditions favorables. Alors que l'insuline est active isolément, l'hypophysine et l'adrénaline ne semblent efficace que conjointement. L'adrénaline ne donne qu'une très faible hyperglycémie en l'absence d'hypophysine, de même pour cette dernière en l'absence de surrénale. Le corps thyroïde qui peut dans certains cas s'associer au couple hyperglycémiant n'est pas nécessaire pour le fonctionnement de celui-ci.

B. — Toutes ces propositions sont suffisamment éloquentes pour qu'on incline d'emblée à rapprocher le syndrome de carence hypophysaire de celui que présente nos jeunes patients. Les données radiologiques des clichés de la selle turcique sont en général muettes, nous l'avons dit, sauf dans les cas de KUSTER, LOESCHKE, WILDER mais c'est là une exploration bien grossière. Par ailleurs les autopsies n'ont pas montré d'anomalies histologiques sur les coupes de la glande mais on sait combien est infidèle l'examen anatomique d'une glande endocrine pour apprécier sa valeur fonctionnelle. Nous ne voyons pas, là non plus un argument pour rejeter notre hypothèse. Les auteurs qui ont étudié ce point ne peuvent conclure, car ils reconnaissent dans la maladie glycogénique à côté des symptômes d'hypo-hypo-

physie d'autres qui sont par les physiologistes attribués à l'hyperhypophysie : nous voulons parler de la cétose. En effet les injections d'extrait de lobe antérieur de l'hypophyse provoquent :

- L'hyperglycémie ;
- La diminution de la tolérance hydrocarbonée s'opposant à l'hypoglycémie secondaire à l'hypophysectomie ;
- La diminution de la sensibilité à l'insuline.

Mais elles donnent également naissance à :

- L'acidocétose ;
- Et dans un certain nombre d'expériences à l'accumulation de glycogène dans le foie (YOUNG).

C'est pourquoi les auteurs partisans de l'origine hypophysaire de l'affection concluent à une « dyshypophysie ».

Nous appuyant sur quelques recherches personnelles nous pensons que la perturbation hypophysaire rencontré dans la polycorie glycogénique est une hypofonction. Nous en reparlerons après l'exposé du protocole de nos expériences. Toutefois nous ne pouvons conclure sur les liens biologiques qui unissent la carence hypophysaire et la surcharge.

EXPÉRIMENTATION

I

Injectons de substances agissant sur le système neuro-végétatif

Dans une première série d'expériences, avant d'envisager la cause hormonale, première, de la maladie nous avons essayé de savoir par quel mécanisme neuro-végétatif intermédiaire se produisait la surcharge de glycogène dans le foie de nos enfants. Nous avons dit comment les filets sympathiques se rendant au foie lorsqu'ils étaient stimulés provoquaient la glycogénolyse et inversement pourquoi il était légitime de penser à une action péxique jouée par le vague sur le glycogène emmagasiné. Nous avons donc essayé de créer chez des animaux jeunes, car nous croyons que les réactions des jeunes sont souvent à cet égard différentes de celles des adultes, un état d'hypervagotonie.

A. — ACTION DES SUBSTANCES VAGOMIMÉTIQUES.

Un premier lot de lapins a été traité par des *Substances pharmacodynamiques vagomimétiques*. D'autres servaient de témoins. Un troisième groupe a été traité par un agent paralysant du vague afin de rendre la différence plus évidente si elle existait. Tous les lapins ont reçu un régime mixte fait de son, d'avoine et de choux. Les glycémies ont été appréciées par la méthode de BAUDOUIN. Le taux du glycogène hépatique et musculaire a été apprécié histologiquement par les soins de M. NORMAND après colorations appropriées. Il a d'autre part été titré par la méthode de SLOSS par M^{lle} MARQUIS dans le laboratoire du Professeur L. BINET. Nous les remercions vivement ici.

1. — Ainsi deux lapins ont subi du 23 mai au 3 juin 1938 une injection tous les deux jours de salicylate d'éserine : une fois 1/2 mmgr. 5 fois 1 mmgr. et le reste du temps 1,5 mmgr.

Le premier lapin a vu son poids passer de 1.050 gr. à 1.420 gr. Sa glycémie était :

Le 22 juin : 1,08 gr. par litre

Le 7 juillet : 1,39 gr. par litre

Les urines n'ont jamais contenu de sucre. Il a été sacrifié à jeun le 7 juillet. Son foie pesait 43 grammes, il apparaissait histologiquement normal, ne contenant pas de glycogène. Chimiquement sa teneur en glycogène était de 3,27 gr. de glycogène pour mille grammes de tissu frais. Un fragment de muscle montrait quelques fibres vacuolisées avec des traces de glycogène. Le taux chimique du glycogène musculaire était de 1,52.

Le deuxième lapin a vu son poids passer de 780 grammes à 1.070 grammes.

Glycémie le 22 juin : 1,07 gr. par litre

Glycémie le 7 juillet : 1,58 gr. par litre

Foie : poids : 41 grammes. Examen histologique : normal avec quantité minime de glycogène Dosage de glycogène : 1,58 gr. pour mille. Muscle : histologie normale. Taux de glycogène : 3,54.

2. — Deux lapins ont reçu des injections de nitrate de pilocarpine : du 23 mai au 3 juin 1938 : une injection tous les deux jours, une fois de 1/2 mmgr. une fois de 1 mmgr. puis de 1,5 mmgr. sous la peau.

Premier lapin : le poids passe de 760 grammes à 1.380.

Glycémie le 22 juin : 0,80

Glycémie le 7 juillet : 1,22.

Sacrifié à jeun le 7 juillet. Foie : poids 45 grammes. Histologie normale. Taux du glycogène : 4,77. Muscle : histologie normale. Taux du glycogène 4,33 gr. pour mille de tissu frais.

Deuxième lapin : le poids passe de 860 grammes à 2.050.

Glycémie le 22 juin : 0,95.

Glycémie le 20 juillet : 1,46 (non à jeun).

Sacrifié le 20 juillet *non à jeun*.

Foie : Poids : 68 grammes. Histologie normale, contient des quantités notables de glycogène. Taux 44,3 gr. %.

3. — Deux lapins ont été traités par des injections de sulfate d'atropine : 22 injections de 2 mmgr. au rythme de 1 tous les 2 jours, du 23 mai au 20 juillet 1938.

— Premier lapin : mort accidentellement.

— Deuxième lapin : poids passe 1.150 à 2.150.

Sacrifié le 20 juin *non à jeun*.

Muscle : histologie normale, ne contient pas de glycogène.

Foie : poids = 55 grammes. Histologie normale, contient des quantités notables de glycogène. Taux du glycogène = 39,2 gr. ‰.

4. — Deux lapins témoins ont été suivis pendant le même temps.

— Premier lapin : glycémie = 1,42.

Sacrifié à jeun :

Foie : poids = 42 grammes. Histologie normale, traces de glycogène. Taux = 6,11 grs. ‰.

Muscle : histologie normale pas de glycogène dosable.

— Deuxième lapin : glycémie 1,30.

Sacrifié *non à jeun*.

Foie : Poids = 55 grammes. Histologie normale, traces de glycogène. Taux = 16,2 gr. ‰.

Muscle : histologie normale. Pas de glycogène visible. Taux = 3,6.

De ces résultats il ressort.

1^o Que les limites entre lesquelles oscille le taux du glycogène hépatique du lapin suivant l'état de digestion sont très espacées. Ce fait rend les interprétations hasardeuses. Il est difficile de se mettre à l'abri des erreurs. Le lapin supporte mal un jeûne prolongé qui mettrait à coup sur le foie à l'abri de l'apport transitoire contemporain de la digestion.

2^o Qu'il n'existe aucune différence appréciable entre la charge glycogénique, hépatique et musculaire, des lapins témoins, de ceux dont on a essayé d'exciter le vague, et de

ceux dont ce système a été freiné, si l'on se place dans des conditions physiologiques comparables (jeûne de 19 heures).

B. — ACTION DE LA VAGOTONINE

Ces restrictions étant faites, dans une seconde série d'expériences, nous avons employé les injections de l'hormone dite *vagotonisante* découverte par SANTENOISE ; opérant de même sur de jeunes lapins nous avons fait subir à 6 animaux du 2 au 20 novembre 1938 des injections sous-cutanées de vagotonine. Les 2, 3, 4, 5, et 6 novembre une ampoule entière a été injectée. Les animaux présentent des convulsions ce dernier jour aussi les injections sont espacées tous les deux jours à raison d'une demie-ampoule. Les animaux furent sacrifiés le 20 novembre. On examina le foie, un fragment de muscle squelettique et de muscle cardiaque. Les résultats furent là encore dans les limites de la normale.

II

Recherche d'une carence d'un principe glycogénolytique dans le sang des malades

Abandonnant cette première expérimentation trop rudimentaire et trop éloignée des cas cliniques : Nous pensions que seule une cause hormonale pouvait être à la base de ce syndrome, si constamment semblable à lui-même, et nous avons essayé de mettre en évidence une carence hormonale dans le sang même de nos patients.

A. — EXPÉRIENCES IN VITRO

Pour apprécier cette carence nous avons d'abord expérimenté *in vitro* : en mettant le sang en présence d'une quantité connue du polysaccharide dont on suit l'hydrolyse.

Le *pouvoir amylolytique* du sérum a ainsi été étudié par

de nombreux auteurs. Ce pouvoir a été titré biologiquement par des méthodes simples. La technique de WOHLGEMUTH met en présence, de quantités de plus en plus faibles du sérum, une quantité fixe d'une solution fraîche d'amidon anhydre de Kahlbaum. La digestion se fait au bain-marie à 38° pendant 30 minutes ; après refroidissement l'addition d'une goutte de Hcl. à 12,5 % et de deux gouttes de solution de lugol permet de reconnaître les tubes décolorés où la digestion est totale, des tubes légèrement teintés où persiste un peu d'admon. L'unité WOHLGEMUTH est le nombre de centimètres cubes de la solution d'amidon à un pour mille que digère complètement 1 cc. de sérum. Nous avons employé cette technique chez l'enfant Jacques Beu (Obs. 1). Le sang prélevé à jeun et celui prélevé deux heures après un repas riche en sucre ont donné les mêmes résultats : 16 unités WOHLGEMUTH, c'est-à-dire que 100 cc. de sérum digèrent 1,6 gr. d'amidon. Chez l'enfant Irène Ga. (Obs. 2) nous avons fait la même épreuve. Le sérum du patient à jeun renferme 16 unités, celui d'un témoin 8 unités.

ADAM a modifié cette technique en opérant en présence d'un tampon phosphatique améliorant les conditions de l'expérience. Nous avons également employé cette méthode deux mois plus tard en nous servant du sérum de l'enfant Jacques Beu, nous trouvons ainsi que 100 cc. du sérum digèrent 0,71 gr. d'amidon.

Le pouvoir glycogénolytique du sérum de nos enfants a été recherché ensuite, le glycogène remplaçant le polysaccharide végétal.

De telles expériences ont été faites chez le sujet normal et diabétique par de nombreux auteurs. La plupart dosent en fin d'expérience la quantité de sucre libéré. Le Professeur RATHERY et de TRAVERSE voulant éliminer l'erreur causée par la glycolyse préfèrent doser le glycogène restant.

Nous avons opéré comme suit. Dans chaque expérience, nous avons utilisé 6 tubes :

— *Tube n° 1* : c'est le tube témoin. Il contient uniquement 2 cc. de la solution à 2 % de glycogène dans le sérum physiologique.

— *Tube n° 2* : c'est également un tube témoin. Il contient tous les éléments que nous avons des raisons de considérer comme les adjuvants du phénomène glycogénolytique mais où manquait le sérum. A savoir :

— 2 cc. de la solution de glycogène à 2 % ;

— 2 cc. d'une solution tampon de Ph. 6,8.

— 1 fragment de foie de grenouille, débarrassé par une perfusion de 15 heures avec le liquide de LOCKE-TYRODE des principes pouvant provenir du sérum de l'animal. Nous avons pensé en effet que le tissu hépatique lui-même pouvait intervenir dans la glycogénolyse physiologique, peut être par des endoenzymes ou comme catalyseur dont la présence est nécessaire à la réaction.

— Enfin 1/20 de mmgr. d'adrénaline, substance qui favorise la glycogénolyse dans l'organisme entier.

— *Tube n° 3* : sert à explorer l'action du sérum de notre malade. Il contient :

— 2 cc. du sérum de l'enfant ;

— 2 cc. de la solution de glycogène ;

— 2 cc. de la solution tampon ;

— 1/20 de mmgr. d'adrénaline.

— *Tube n° 4* : sert aussi à explorer le sérum de l'enfant, Il contient les mêmes éléments que le tube n° 3 plus un fragment de foie lavé.

— *Tubes n°s 5 et 6* : sont composés respectivement comme les tubes n°s 3 et 4, mais le sérum du malade est remplacé par 2 cc. du sérum d'un enfant sain, témoin.

Les tubes ont été maintenus 2 heures à l'étuve à 37° puis le glycogène est précipité par un contact de 24 heures avec l'alcool et dosé par la méthode de PFLUGER, terminée par un BERTRAND. Nous avons ainsi étudié le sérum de l'enfant Jacques BEU. et de l'enfant Irène GA., sans pouvoir trouver de différence entre l'action de leur sérum et celle de sérums d'enfants normaux.

Ainsi : Expérience portant sur le sérum de l'enfant Irène GA. le 10 janvier 1939 :

Tube témoin1 : on retrouve 4 cgr. 236 de glycogène, c'est-à-dire en tenant compte de la marge de précision du dosage la quantité mise au départ.

Tube témoin 2 : 4 cgr. 050.

Tube 3 : contenant le sérum de l'enfant : 2 cgr. 421.

Tube 4 : a été accidenté.

Tube 5 : 3 cgr. 012.

Tube 6 : 3 cgr. 41.

Ici le pouvoir glycogénolytique du sérum de notre malade est supérieur à celui du sérum témoin.

Malheureusement tous ces résultats sont criticables ; en effet l'emploi d'un fragment de foie ne nous a pas permis d'agir strictement en milieu aseptique. Nous avons opéré avec le plus d'asepsie possible. Mais l'ensemencement du milieu a donné naissance à des colonies microbiennes. Nous avons tenté de diminuer la cause d'erreur provoquée par la glycogénolyse d'origine microbienne en diminuant le temps de l'expérience. Mais il est probable que malgré l'emploi de la plupart des facteurs qu'on est en droit d'invoquer au cours de la glycogénolyse physiologique, ces expériences restent beaucoup trop rudimentaires et simplistes pour permettre de déceler le mécanisme qui provoque l'état pathologique qui nous occupe.

III

B. — Recherches d'un déficit dans le taux de l'hormone glycogénolytique d'Anselmino et Hoffmann

Nous avons dit que des raisons théoriques et quelques arguments cliniques nous incitaient à envisager une carence hypophysaire. Nous avons d'abord essayé de mettre en évidence l'absence, possible, de l'hormone glycogénolytique d'ANSELMINO et HOFFMANN. Ces derniers la détectent dans les extraits de glande hypophysaire, dans les urines des diabétiques ; et dans le sérum des sujets normaux après charge hydrocarbonée importante. Nous avons pensé que si cette hormone n'apparaissait pas chez nos enfants il y aurait peut-être là une base d'étude intéressante. Nous avons employé une technique analogue à celle décrite par les auteurs.

Cinq rats mâles d'une même portée, âgés de 5 semaines sont suivis pendant 15 jours au laboratoire et nourris de lait, pain, céréales et son. Parmi ces rats mis à jeun 4 heures auparavant, 2 rats ont été traités avec le sérum d'un enfant témoin, 3 avec le sérum de notre patient Jacques BEU.

Le 21 décembre 1938, l'enfant J. B... à jeun depuis la veille au soir a ingéré à 9 h. 55 du matin le repas suivant composé comme ceux d'ANSELMINO et HOFFMANN :

Glucose	60 grammes
Viande	100 »
Pain	100 »
Beurre	20 »
1 citron.	

A 11 h. 55, une prise de sang lui a été faite. Le sang a été défibriné par agitation en présence de boules de verre, puis centrifugé. Le sérum a été prélevé et 1,5 cc. injecté sous la peau de chacun des 3 rats. Ceux-ci ont été sacrifiés 1 h. 30 après l'injection.

— Rat n° 1 : Poids 40 grammes. On prélève un fragment de foie pesant 1 gr. 3483. Il est projeté après quelques secondes, pour éviter une hydrolyse spontanée à l'air, dans un tube contenant de la potasse et préalablement taré. Le glycogène a été dosé par la méthode de PFLUGER légèrement modifiée. Nous avons trouvé un taux de glycogène évalué par milligramme de glycogène pour 100 grammes de foie égal à 62,15.

— Rat n° 2 : Poids 35 grammes. Fragment de foie prélevé poids 1 gr. 3385 contient 66,52 mmgr. % de glycogène.

— Rat n° 3 : Poids 35 grammes. Fragment de foie prélevé, 1 gr. 1308 ; contient 78,74 mmgr. % de glycogène.

Deux autres rats ont reçu une injection de 1,5 cc. de sérum d'un enfant témoin d'âge correspondant et prélevé dans les mêmes conditions après repas d'épreuve identique.

— Rat A : Poids 35 grammes. Fragment de foie prélevé, poids 1 gr. 2110 ; contient 64,87 mmgr. % de glycogène.

— Rat B : Poids 35 grammes. Fragment de foie prélevé, poids 1 gr. 2754 ; contient 53,38 mmgr. % de glycogène.

Aucune conclusion donc n'est possible et rien ne permet d'affirmer par cette technique la déficience de l'hormone chez

nos enfants. Nous avons recommencé plusieurs fois ces épreuves en utilisant 6 rats non traités et 6 rats traités par du sérum d'enfant normal. Dans tous nos dosages nous avons pour chaque prise prélevé plusieurs petits fragments des différents lobes hépatiques puisqu'on sait qu'il existe des variations dans le taux du glycogène de ces lobes allant jusqu'à 45 % pour certains. Nous avons maintenu au préalable les rats à jeun pendant 15 heures pour éviter l'influence de la digestion qui est longue chez ces animaux. Malgré ces précautions nous avons trouvé des variations physiologiques dépassant les différences attendues sous l'effet du sérum injecté. Nous avons abandonné cette méthode qui n'est pas assez rigoureuse. Depuis ces expériences nous avons pris connaissance d'une publication de HERTZ. Il recherche aussi l'hormone glycogénolytique par la même technique dans le sang de ses malades atteints de polycorie glycogénique. Il ne peut non plus mettre en évidence sa carence.

D'ailleurs nous ne pouvons pas accorder un grand crédit à une telle hormone qui d'après ANSELMINO et HOFFMANN entraînerait une baisse du taux du glycogène hépatique sans provoquer d'hyperglycémie ; d'autant plus que les résultats d'ANSELMINO et HOFFMANN n'ont pu être confirmés dans d'autres laboratoires.

III

Expériences de perfusions sur le foie de grenouille mettant en évidence la carence d'un principe glycogénotrope dans le sérum des maladies atteints de polycorie glycogénique.

Nous avons alors pensé employer comme organe de détection du facteur glycogénolytique dans le sérum normal et pathologique, le foie de la grenouille. Le Dr KEPINOV s'est servi de cet organe depuis de nombreuses années pour perfuser des extraits glandulaires et avant tout l'insuline et l'extrait hypophysaire. Nous nous sommes adressés au Docteur KEPINOV

qui a bien voulu nous recevoir dans son laboratoire et nous guider de ses conseils pendant un an et demi de novembre 1938 à mai 1940, ce dont nous le remercions ici vivement. Durant ce laps de temps nous avons pu mettre au point une technique biologique simple permettant de titrer l'hormone glycogénotrope dans le sérum humain, et essayer d'en apprécier ses variations pathologiques.

Le Docteur KEPINOV a démontré en effet que l'adrénaline, injectée dans le foie de grenouille, ne provoquait de glycogénolyse qu'en présence d'hormone hypophysaire. Il a montré que la glycogénolyse adrénalinique sur le foie d'une grenouille entière est due à la fixation de cette adrénaline sur les cellules hépatiques grâce à l'hormone hypophysaire. Lorsque ces deux substances sont simultanément perfusées à travers le foie de grenouille, l'adrénaline n'existe plus à la sortie du foie et le liquide de perfusion a un taux de sucre majoré. Au contraire, lorsque l'adrénaline est perfusée à travers le foie d'une grenouille hypophysectomisée, on la retrouve dans le perfusat, à la sortie de l'organe et le taux du sucre dans ce liquide n'est pas modifié. Par contre l'efficacité dans l'action glycogénolytique réapparaît si le foie de cette grenouille hypophysectomisée est perfusé avec une substance contenant l'hormone hypophysaire : tel un extrait hypophysaire de bœuf, un extrait d'un foie normal, un extrait musculaire.

Nous avons donc la possibilité d'éprouver les sérums sur ce réactif : le foie de grenouilles hypophysectomisées depuis plus de 3 semaines, dans lequel il ne subsiste plus de facteur hypophysaire. C'est sur de tels foies que nous avons fait nos premières expériences.

Mais pour éviter d'avoir à pratiquer l'hypophysectomie chez la grenouille nous avons ensuite utilisé des foies de grenouilles normales décapitées au début de l'expérience et perfusés pendant 6 heures au moins. Ce lavage prolongé du foie a pour effet de débarrasser totalement celui-ci de l'hormone hypophysaire qu'il contenait ; en effet il devient réfractaire à l'adrénaline comme celui de la grenouille hypophysectomisée.

Le Docteur KEPINOV enfin a montré comment l'injection

d'insuline associée à l'hormone hypophysaire annule l'effet de cette dernière et comment le foie d'une grenouille au préalable normal, perfusé pendant un temps court avec de l'insuline devient rapidement réfractaire à l'action de l'adrénaline. En effet l'hormone hypophysaire qui y était contenu est entraînée dans le liquide de perfusion et peut d'ailleurs être retrouvée dans celui-ci. Ce fait nous permet donc d'écourter nos expériences en « *insulinisant* » des foies de grenouilles normales et en les rendant ainsi rapidement capables de servir à la détection de l'hormone hypophysaire.

A. — TECHNIQUE.

Nous avons donc procédé de la façon suivante. La grenouille, de provenance hongroise pèse de 60 à 150 grammes ; elle est décapitée et sa moelle épinière est détruite au stylet. Une canule est introduite dans la veine ombilicale conduisant le liquide au foie. A la sortie de l'organe, grâce à la ligature préalable de la veine porte et de la veine cave, tout le liquide arrive au sinus cardiaque où est placée une seconde canule qui le recueille. Le foie est ainsi perfusé *in situ*.

L'emploi de la grenouille comme animal d'expérience permet :

- D'opérer à la température du laboratoire ;
- De ne pas craindre les pullulations microbiennes ;
- De se passer d'oxygène et de n'employer comme liquide laveur que la simple solution de Locke-Tyrode. Celle-ci est administrée dans le foie sous pression faible, 20 à 30 cc. d'eau environ, constante grâce à l'emploi d'un flacon de Mariotte et au rythme de 1 goutte par seconde. Il faut éviter à tout prix le passage de bulles d'air (elles provoquent un œdème hépatique et excluent un territoire de l'action de la perfusion).

Le foie est d'abord lavé avec le liquide de Locke-Tyrode pendant 10 minutes au minimum, parfois beaucoup plus pour le débarrasser du sang qu'il peut contenir.

On procède ensuite à l'insulinisation du foie ayant pour but de le rendre réfractaire à l'action de l'adrénaline. Pour

ce, le foie est perfusé avec une solution d'insuline fraîche contenant 0,4 à 0,5 unité d'insuline dans 150 cc. de liquide de Locke-Tyrode. Ceci exige 40 minutes environ. La solution d'insuline est préparée en deux fois afin d'être utilisée à l'état plus frais étant donné la rapidité avec laquelle se détruit l'insuline. Grâce au dispositif d'un tube T comme le montre le schéma (Cf., fig. n° 16) on peut passer par le jeu de deux vis de la perfusion du liquide laveur contenu dans un flacon de Mariotte A à celle de l'insuline ou du liquide à examiner introduit dans un autre flacon B. Après l'insulinisation le foie est de nouveau lavé pendant 2 heures au minimum avec le liquide de Locke-Tyrode pur avant de servir au titrage biologique. Cette attitude nous a été imposée par les résultats expérimentaux. Nous avons vu en effet qu'il fallait pour que le foie soit devenu réfractaire :

1° Qu'il soit traité par une quantité définie et suffisante d'insuline ;

2° Qu'un laps de temps minimum de 2 heures s'étende entre cette opération et la suivante. Ceci pour permettre le rejet des dernières traces d'hormones hypophysaires et en effet chez la grenouille, l'insuline n'agit qu'avec un certain retard. De même que la disparition de l'hormone pancréatique ne se manifeste chez cet animal pancréatectomisé que 2 jours après l'intervention, alors que la glycosurie apparaît quelques heures après l'intervention chez le chien. Dans nos premières expériences, la faible réponse obtenue avec l'adrénaline dans la première épreuve de contrôle était due à ce que nous ne respections pas ces deux points.

La première épreuve exécutée (1) ensuite est une épreuve de contrôle. Quoique l'emploi répété de ce traitement préalable nous ait rapidement permis d'obtenir une certitude sur l'état des foies insulinés nous considérons néanmoins cette épreuve préliminaire comme nécessaire. Elle permet de donner toute leur valeur aux résultats obtenus, ou de les rejeter dans les cas rares où une erreur se serait glissée dans la manipulation. Aussi, en dehors de nos toutes premières expériences, l'avons-nous toujours pratiquée. Le taux du

(1) Se rapporter aux protocoles consignés à la fin de l'ouvrage.

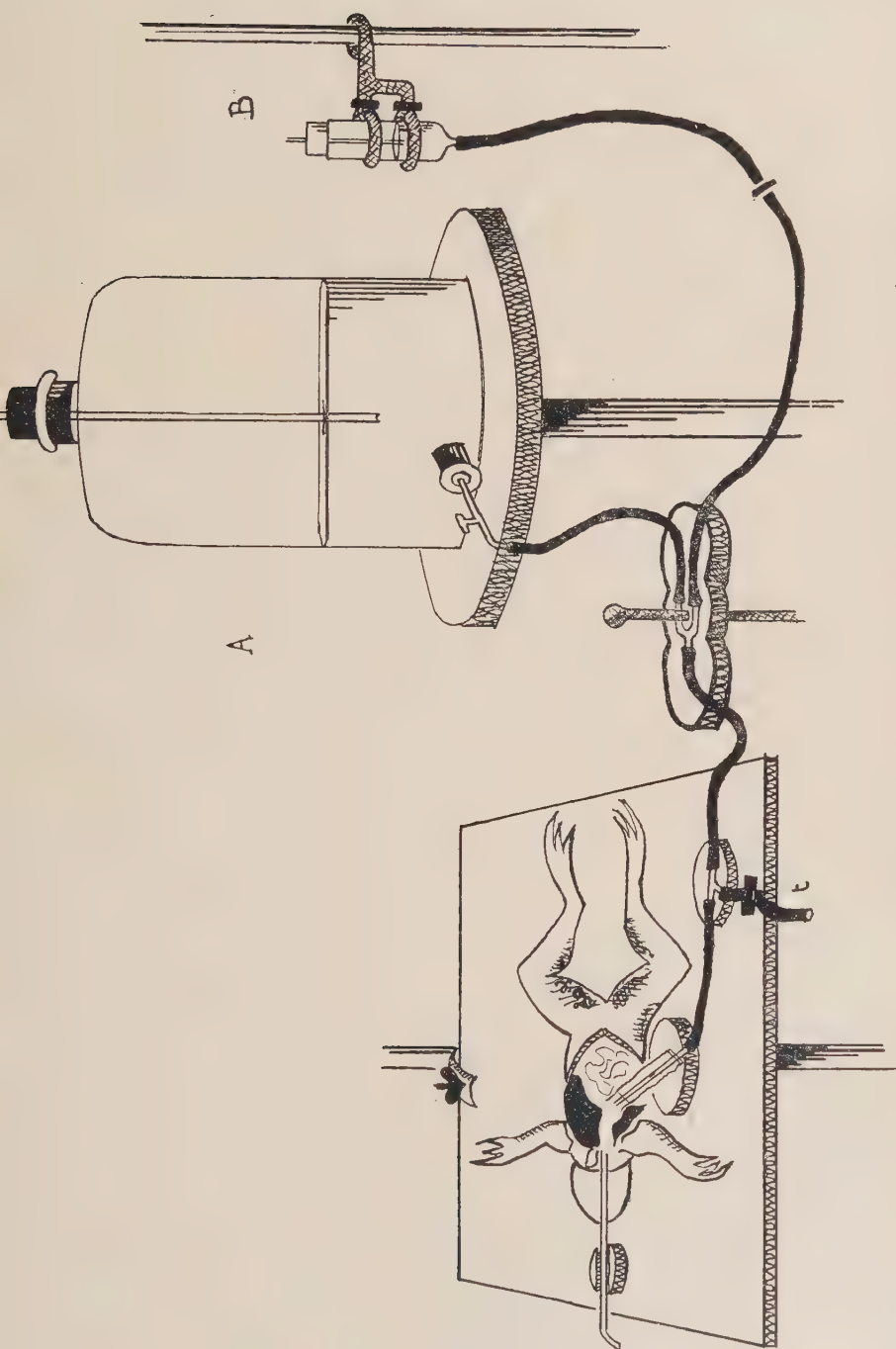


Fig. 16. — Schéma de l'installation destinée à la détection de l'hormone hypophysaire glyco-génotrope.

sucres est dosé dans un échantillon A du liquide sortant du foie et évalué en mmgr. $\%$ par la méthode de FOLIN WU. Par un tube collatéral (Cf. fig.) est faite ensuite au cours de la perfusion, l'injection de 1 cc. d'une solution d'adrénaline contenant 1 millièmième de milligrammes d'adrénaline qui va traverser le foie. Onze minutes exactement après cette injection, moment où le Docteur KEPINOV a trouvé une glycogénolyse maxima, on recueille un nouvel échantillon I dans des conditions semblables au premier et on y dose le sucre. La différence des taux entre I et A indique le degré d'efficacité de l'adrénaline. Ici elle doit être nulle.

Dans la seconde partie de l'expérience, les sérums à explorer sont éprouvés. Pour ce faire, un échantillon B du perfusé (liquide de Locke-Tyrode) est prélevé et dosé. Puis la quantité choisie de sérum est diluée suivant son importance dans 40 ou 75 cc. du liquide de Locke-Tyrode et perfusé à travers le foie qui s'en imprègne. Ceci demande 10 minutes dans le premier cas, 20 dans l'autre. Au cours des dernières minutes de cette perfusion on injecte la même quantité d'adrénaline que précédemment. Celle-ci est fixe dans toutes les expériences et représente l'élément constant grâce auquel on peut apprécier les variations de la teneur en hormone hypophysaire. Le foie est ensuite à nouveau perfusé avec du liquide de Locke-Tyrode pur et onze minutes, après la seconde injection d'adrénaline, un échantillon II est prélevé. Le sucre y est dosé toujours en mmgr. $\%$. La différence entre ce dernier chiffre et celui obtenu dans le prélèvement B apprécie la majoration de la glycogénolyse. Le foie est ensuite perfusé pendant une 1/2 heure avec le liquide de Locke-Tyrode pur pour attendre que le taux de sucre dans le perfusé soit à nouveau stabilisé.

La majoration de la glycogénolyse obtenue dans un foie par la perfusion d'une dose fixée d'hormone hypophysaire en présence d'une dose constante d'adrénaline de $\frac{1}{1 \text{ million}}$ milligramme est variable d'une grenouille à l'autre, et n'a pas de valeur absolue.

Suivant les foies nous avons obtenu un taux de sucre relevant de la glycogénolyse spontanée (dans les échantillons

A, B, C) variant de 1,60 mgr. % à 12 mgr. %. Ces variations dépendent des individus, de la saison, de l'état de nutrition et est parallèle à la richesse du contenu glycogénique du foie des grenouilles. En automne, il est d'après GOLDFEDEROWA de 13 à 14 mgr. % et tombe à 4 milligrammes en mars et 2 milligrammes en avril après la consommation hivernale. La pesée du foie de la grenouille en expérience est donc un élément insuffisant pour rendre compte de ces différences : nos pesées nous l'ont montré. Dans la majorité de nos expériences nous avons utilisé des grenouilles en bon état physiologique dont le foie débitait de 7 à 8 mgr. % de sucre.

Disons en outre que cette glycogénolyse spontanée subit de légères variations au cours de l'expérience, ne nous permettant pas de tenir compte des majorations inférieures à un milligramme et les meilleures expériences sont celles où le taux oscille dans des limites étroites.

Les variations individuelles du débit sucré nous forcent à titrer biologiquement chaque foie de grenouille employé, par une troisième épreuve exécutée avec un produit connu. Le début de cette nouvelle expérience doit être distant de la fin de la première d'au moins 1/2 heure sous peine de voir le chevauchement des phénomènes : ainsi dans l'expérience n° 39 *bis* nous avons obtenu une réponse à l'adrénaline alors que toutes les autres expériences faites avec ce sérum nous permettent de conclure qu'il est déficient en hormone hypophysaire, il persistait alors dans le foie des traces de l'extrait hypophysaire très actif introduit au cours de l'épreuve précédente et incomplètement éliminé (Exp. n° 39).

La troisième épreuve est donc pratiquée avec un sérum dont on connaît la valeur et qui sert de témoin par rapport au premier. On pratique comme précédemment : on prélève un échantillon C, on exécute la perfusion du foie avec la quantité choisie de sérum témoin dilué dans 40 cc de liquide de Locke-Tyrode. Une troisième injection d'adrénaline est pratiquée et après 11 minutes un échantillon III est prélevé. La différence entre III et C apprécie encore ici la majoration de la glycogénolyse obtenue par ce nouveau sérum. Les chiffres obtenus permettent de comparer l'efficacité du premier et du deuxième sérum l'un par rapport à l'autre.

On peut remplacer la perfusion du second sérum par celle d'une quantité fixe d'un extrait hypophysaire connu servant d'étalon. Nous avons essayé d'employer dans ce but un extrait hypophysaire préparé par la Maison Bayer sous le nom de « préloban ». C'est un extrait total d'hypophyse antérieure. Nous avons perfusé une quantité d'extrait correspondant à 4 unités dites de maturation et répondant à environ $\frac{1,25 \text{ gs}}{5}$ de glande fraîche. Nos expériences nous

ont laissé quelques doutes sur la constance de l'efficacité des diverses ampoules (l'une d'elles n'a pas donné de réponse sur une grenouille capable de réagir) ce qui fait que nous avons préféré pratiquer la seconde perfusion avec un sérum normal.

Nous avons essayé de pratiquer sur certains foies de grenouille une 4^e injection d'adrénaline pour pouvoir tester un sérum de plus sur le même animal. La réponse adrénalinienne en présence d'hormone hypophysaire s'est montré inconstante dans ces cas par suite du vidage complet possible, de la réserve glycogénique du foie par les expériences précédentes. Nous y avons donc renoncé afin de ne pas risquer d'erreur. Pourtant le contenu glycogénique du foie d'une grenouille est considérable : puisque nous avons pu perfuser l'un d'eux pendant une durée de près de 10 heures sans que faiblisse le taux du sucre débité dans le liquide de perfusion qui était au minimum de 6 mmgr. 20 % dans l'expérience n° 31.

Sur une cinquantaine de grenouilles utilisées nous avons eu trois cas où aucune réponse n'a pas été obtenue par l'action conjuguée de l'adrénaline et d'un sérum normal, vérifié actif sur une autre grenouille. Nous n'avons pas pu savoir si nous étions en présence de grenouilles pathologiques ou si les ampoules d'adrénaline utilisées dans ces trois cas étaient altérées.

Le sérum analysé est obtenu dans nos expériences par transudation d'un caillot de sang prélevé le jour même. En effet nous avons constaté que pour que les sérums gardent leur efficacité hormonique il devait être utilisés à l'état frais. Un sérum conservé à la glacière pendant 2 jours s'est montré inefficace. Il est difficile de dire au bout de combien de temps

l'hormone disparaît du sang et si un taux plus élevé peut rendre compte de la persistance plus longue de l'efficacité. Un sérum gardé 24 heures à la glacière a présenté la même efficacité qu'à l'état frais. Il semble donc que l'on puisse garder le sérum un certain laps de temps avant de l'explorer mais toutefois un nombre d'heures assez restreint (Expériences n° 12 et n° 11).

B. — PRÉSENCE DU FACTEUR GLYCOGENOTROPE
DANS LE SÉRUM DES SUJETS NORMAUX ET PATHOLOGIQUES

Grâce à cette technique biologique nous avons pu mettre en évidence l'hormone glycogénotrope dans le sérum de tous les *individus normaux* que nous avons explorés. Nous avons ainsi examiné 15 adultes sains des deux sexes, tous ont répondu en provoquant une forte glycogénolyse adrénalinique dans le foie de grenouille (Ce protocole de toutes nos expériences de perfusion est rapporté à la fin de notre thèse).

Dans ces expériences destinées uniquement à mettre en évidence la présence de l'hormone glycogénotrope au point de vue qualitatif, nous avons employé de grosses doses de sérum afin d'obtenir des réponses franches. A savoir dans la majorité de ces cas 5 à 10 cc. de sérum (Expérience n°s 1 à 9 24, 32, 34, 58, 60). Tableau n° I.

2. — L'hormone a été décelée de la même façon chez un certain nombre d'adultes représentant des *cas pathologiques* : 3 malades étaient atteints d'affections hypophysaires, l'un était une acromégale présentant une glycosurie (Expérience n° 11, n°s 12 et 13. La seconde avait une acromégalie avec signes tumoraux : Expérience n°s 14 et 15, l'autre avait une récurrence de tumeur de la région hypophysaire sans signes hormonaux. (Expérience n° 17). Une malade était atteinte d'une maladie de Basedow grave (Expérience n° 16), une autre du cancer du sein (Expérience n° 20).

3. — Chez les *enfants normaux* la présence de l'hormone glycogénotrope a pu être décelée comme chez l'adulte (Cas n° 41).

TABLEAU I

Nos des expériences	Sujets	Quantités de sérum perfusé	Taux glucose dans perfusat en mmgs %		Majoration obtenue
			Avant épreuve	Après épreuve	
		cc.			
1	M. L. Homme 27 ans. Normal	5	2,80	7,40	4,60
2	S. L. Femme 27 ans. Normale	10	6,20	11	4,80
3	Bi Femme 26 ans. Normale ..	5	6,20	10	3,80
4	Gi Homme 35 ans. Normal ...	5	0,40	4,20	3,80
5	J. S. Femme 22 ans. Normale	5	7,40	9	1,60
6	A. H. Femme 23 ans. Normale	5	10	12	2
7	G. A. Homme 36 ans. Normal.	10	8,20	11	2,80
8	L. E. G. Femme 23 ans. Normale	10	6,20	10	3,80
9	S. P. Homme 24 ans. Normal.	10	2,20	7,80	5,60
24	S. M. Adulte normal	5	10	13	3,00
32	D. E. Homme adulte. Normal.	1/10	6,20	7,80	1,60
34	D. H. Femme 21 ans. Normale	10	7,40	10	2,60
58	Il. Femme 34 ans. Normale...	1/2	7,40	12	4,20
60	Gi Homme 39 ans. Normal ...	3	1,60	5	3,40
41	Ve Enfant normal.....	5	5	7,80	2,80
44	Ho. Garçon 12 ans. Néphrite chronique	10	1	7,40	6,40
29	L. E. Femme 30 ans. Accouchée récente.....	2,5	7,80	15,40	7,60
11	S. C. Femme 55 ans. Acromégale + glycosurie.....	20			2,08
12	S. C. Femme 55 ans. Acromégale + glycosurie	20			2,40
13	S. C. Femme 55 ans. Acidose. Acromégalie. glycosurie ...	10	7,80	15,40	7,60
14	C. H. Femme acromégale ...	10	7,80	13	5,20
15	C. H. Femme acromégale. 1 mois après interv.	10	6,20	9	2,80
17	L. M. Tumeur hypophysaire. Récidive	5	6,20	8,40	2,00
16	B. A. Femme. Basedow grave.	10			2,68
20	Femme. Cancer du Sein.....	1	11	16,60	5,60
18	T. O. Nourrisson. Hépatomégalie isolée	10	6,20	8,20	2,00
19	K. M. Nourrisson. Hépatomégalie isolée	5	10	13	3,00
21	B. J. P. Nourrisson. Nanisme rénal. Hépatom. glycosurie.	5	2,20	7,80	5,60
22	B. T. P. Nourrisson. Nanisme rénal. Hépatom. glycosurie.	7	3,60	8,20	4,60
31	M. E. Nouveau-né. A terme ..	1/10	7,40	9,20	1,80
33	A. L. Nouveau-né. A terme ..	10	7,40	9	1,60
35	M. A. Nouveau-né. A terme...	1/10	7,40	10	2,60

Nous l'avons mise en évidence en outre chez un enfant atteint de néphrite (Expérience n° 44) ; chez un autre atteint de vomissements acétonémiques (Expérience nos 23 et 25). Enfin chez trois *nourrissons* atteints d'hépatomégalie et dont les symptômes cliniques faisaient soulever le diagnostic de polycorie glycogénique. Là, les perfusions nous permirent d'infirmar ces diagnostics (Expérience nos 18, 19, 21, 22). Dans le cas n° 19 de l'enfant T. une biopsie a confirmé l'absence de toute surcharge glycogénique au niveau du foie. Tableau n° I.

Possédant ainsi un *couple de détection* sûr pour l'hormone glycogénotrope nous avons exploré le sérum de deux de nos malades atteints de polycorie glycogénique ainsi que celui d'un malade du Professeur VAN CREVELD d'Amsterdam atteints de la même affection.

C. — ABSENCE DU FACTEUR GLYCOGÉNOTROPE DANS LE SÉRUM DES MALADES ATTEINTS DE POLYCORIE GLYCOGÉNIQUE

Nous avons perfusé le sérum de notre patient Jacques Beu : en dehors de l'expérience que nous avons déjà signalé où l'effet d'un extrait préalablement injecté a faussé le résultat (Expérience n° 39) ; nous avons obtenu deux épreuves à l'abri des critiques le 17 février et le 10 mai 1939 au cours desquelles les quantités respectives de 5 et de 10 cc. de sérum n'ont pas permis d'obtenir la moindre glycogénolyse adrénalinique, sur des grenouilles dont le foie était capable d'une forte réponse avec un sérum normal perfusé après le sérum pathologique. Nous pouvons donc conclure que ce sérum a une déficience considérable en hormone glycogénotrope ; que 10 cc. de sérum s'ils contiennent de l'hormone n'en possède qu'une quantité si minime qu'elle ne peut pas être décelée par ceste méthode. Or nous verrons que celle-ci est très sensible et réagit à des quantités très faibles d'hormone (Expérience n° 40 et 42). Tableau n° II.

TABLEAU II

Nos des Expé- riences	Quantités de sérum perfusé	Polycories glycogéniques	Taux de glucose dans perfusat en mms %		Majoration obtenue
			Avant épreuve	Après épreuve	
40	cc. 5	Ben. J. Garçon 11 ans..	7,80	7,40	0,00
42	10	Ben J. Garçon 11 ans...	7,80	7,40	0,00
43	10	Ga I. Fille 8 ans	4	1	0,00
45	6	Ga I. Fille 8 ans.....	2,80	3,60	0,80
46	4	Malade de Van Creveld	10	10	0,00

Nous avons de même exploré le sérum de notre malade Irène Ga, une première fois le 11 janvier 1939, l'expérience est démonstrative (Expérience n° 43). Elle met ici encore clairement en évidence la déficience hormonale : on notera la forte capacité réactionnelle que présentait pourtant le foie étant donné le chiffre élevé obtenu ultérieurement avec le sérum de témoin.

La seconde perfusion pratiquée le 5 mai 1939 est moins belle (Expérience n° 45). La grenouille était petite, ne pesant que 80 grammes, son foie était peu volumineux et la réponse obtenue avec l'extrait témoin est faible quoique net. Avec le sérum de notre malade, nous avons obtenu une très faible réponse 0,80 mg. % ; nous avons dit qu'on ne pouvait tenir compte des chiffres inférieurs à 1 milligramme % étant donné les petites variations spontanées de la glycogénolyse, provoquées par de petits incidents opératoires comme la modification brusque du régime circulatoire au cours des manipulations ; nous devons donc conclure ici encore qu'il n'y a pas eu de réponse.

Nous n'avons jamais rencontré une telle carence hormonale en dehors des cas de polycorie glycogénique. Et nous voulons voir là un excellent texte de diagnostic biologique, qui nous a servi à maintes reprises pour écarter un diagnostic que la clinique inclinait à poser. Ainsi dans les cas des enfants

Ka. (Expérience n° 19), Tou. (Expérience n° 18) et Bel. (Exp. n°s 21 et 22).

Malheureusement nous n'avons pas pu explorer un grand nombre de cas de polycorie glycogénique puisque ceux-ci mêmes sont très rares. Nous avons demandé au Professeur VAN CREVELD s'il voulait bien nous envoyer par avion du sérum d'un de ses malades atteint de polycorie glycogénique certaine. Le Professeur VAN CREVELD a répondu avec la plus grande obligeance à notre sollicitation et nous le prions de trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance.

Nous avons ainsi pu rechercher l'hormone glycogénotrope en perfusant 4 cc. du sérum du malade du Professeur VAN CREVELD. L'expérience est là encore explicite : inefficacité totale de l'adrénaline en présence de ce sérum, et efficacité avec un sérum témoin sur la même grenouille (Expérience n° 46). Nous répétons que nous n'avons jamais hors ces trois cas obtenu de réponse négative avec la cinquantaine de sérums environ que nous avons explorés. Toutefois une petite réserve s'impose dans l'appréciation de cette dernière expérience. Malgré l'emploi de l'avion le sérum ne nous est parvenu que 24 heures après le prélèvement sanguin et nous avons dit que l'action hormonale du sérum s'épuisait avec le temps ; toutefois nous avons dit aussi que la perfusion du sérum de Sch. dans l'expérience n° 12 gardé 24 heures après le prélèvement donnait une réponse sensiblement égale à celle de la veille. Nous pensons donc que cette expérience garde sa valeur.

C. — TITRAGE BIOLOGIQUE DU FACTEUR GLYCOGÉNOTROPE DU SÉRUM

Ayant ainsi détecté dans les sérums normaux la présence de l'hormone glycogénotrope, et son absence ou sa présence trop faible pour notre test dans les cas de glycogénose, nous avons voulu apprécier la sensibilité de notre méthode et essayer d'introduire une notion quantitative dans le dosage. Nous pensions pouvoir ainsi savoir si le taux trop faible du sérum de nos patients s'écartait peu ou beaucoup du taux physiologique. Puisque la réponse varie d'une grenouille

à l'autre nous avons décidé d'apprécier la quantité minima de sérum normal nécessaire pour obtenir une majoration de la glycogénolyse. Nous avons vu qu'elle était constante d'une grenouille à l'autre ; elle contient la *dose « seuil »* d'hormone nécessaire pour obtenir une réponse. Ainsi dans les expériences n° 26 et n° 27 concernant un sérum d'adulte normal nous avons obtenu une réponse douteuse, à la limite des causes d'erreur avec 1/100 de cc. (0,80 dans un test, 1,40 dans l'autre). Une réponse très nette est obtenue avec 1/10 de cc. de ce sérum (1 dans un premier test, 2 dans un second) Tableau n° III. La quantité minima d'hormone nécessaire pour obtenir une majoration de la glycogénolyse d'après notre technique correspond donc à celle contenue dans 1/10 de cc. de sérum normal.

TABLEAU III

Quantités de Sérum perfusé	Nos des Expériences	Sujet	Taux glucose dans perfusé en mngs %		Majoration obtenue	Nos des Expériences	Taux glu- cose dans perfusé en mngs %		Majoration obtenue
			Avant	Après			Avant	Après	
cc. 5	1	M. L. Adulte Normal	2,80	7,40	4,60				
4	46 bis	M. L. » »	10	13	3				
2,5	29 bis	M. L. » »	9	16,60	7,60	36 bis	12	17,80	5,80
1,2	35 bis	M. L. » »	8,20	12	3,80				
1/10	26	M. L. » »	2,80	4,20	1,40	27	10	12	2
1/100	26	M. L. » »	4,20	5	0,80	27	11	12	1

Puisque nous n'avons pas obtenu de réponse, même douteuse, avec 10 cc. du sérum de l'enfant Jacques Beu., c'est que le sérum de cet enfant contient au moins *cent fois moins d'hormone* que le sérum normal. Nous n'avons pas pu refaire l'expérience avec une quantité plus grande du sérum de notre malade, peut-être donc la carence est-elle plus accusée que ne le permet de prévoir cette expérience.

Notons qu'en perfusant des quantités croissantes de l'extrait total d'hypophyse antérieure de la Maison Bayer, nous avons pu de même constater que la quantité de poudre répondant à 1,25 gr./50 de glande fraîche ne provoquait aucune glycogénolyse adrénalinique. La quantité correspondant à 1,25 gr./10 c'est-à-dire à 0,125 grammes de glande fraîche de bœuf donnait une réponse nette : 1,40 (Expérience n° 28). Toutefois cette expérience ne nous permet pas de faire une corrélation de dose avec nos sérums. Il s'agit d'un extrait titré en unités de maturation dont nous ne connaissons pas la composition exacte ; nous ne sommes pas sûr de son homogénéité.

Au delà d'un certain taux d'hormone employée le chiffre de la réponse ne croit plus. La capacité réactionnelle « maxima » du foie est atteinte. Il faut rester au-dessous de cette limite pour un foie donné afin de pouvoir comparer les efficacités de deux sérums.

D. — VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES DU TAUX DU FACTEUR GLYCOGÉNOTROPE EN DEHORS DES POLYCORIES.

1. *Taux élevé.* — Certaines de nos expériences nous ont montré que dans quelques cas pathologiques ou dans des périodes physiologiques spéciales, à l'inverse de ce qui se passe dans les polycories glycogéniques le taux de l'hormone était augmenté. Il en est ainsi chez la femme enceinte. Les expériences nos 29 et n° 30 révèlent l'existence d'une réponse nette (1,60) avec le 1/100 cc. de sérum ; l'absence d'une glycogénolyse avec 1/1000 cc. de sérum. Certains diabètes et quelques formes de cancer s'accompagnent d'un tel accroissement des réponses. Une dilution à 1/1000 cc. de sérum entraîne encore une réponse.

Nous nous proposons d'étudier ultérieurement ces faits.

2. *Taux abaissé.* — Quelques auteurs, et notamment VAN CREVELD ont insisté sur l'hypothèse de la persistance d'un état embryonnaire du glycogène chez les polycoriques. Nous avons recherché s'il existait une différence entre la

valeur hormonale du sérum de nouveau-né ou de prématuré et celle des enfants et des adultes normaux. Pour ce faire, nous avons recueilli au cours de l'accouchement le sang provenant du cordon ombilical au moment de la lligature de celui-ci, et nous l'avons perfusé le jour même.

A. — Nous avons exploré trois *nouveaux-nés* à terme. L'expérience n° 33 concernant un enfant né le matin même de l'expérience à 8 h. 50 et pesant 3.500 grammes. Nous avons employé ici une grosse dose de sérum (10 cc.) afin de mettre en évidence dans les conditions les plus favorables la présence de l'hormone. Cette perfusion montre l'existence du principe chez le nouveau-né à terme. Elle ne permet pas d'apprécier son taux étant donné la grosse dose de sérum employé. La réponse est de 1 milligramme plus faible que celle donnée par la même dose d'un sérum normal perfusé ensuite (1,60 et 2,60). Dans une 2^e expérience (Expérience n° 35), nous avons employé 0,5 cc. de sérum de nouveau-né et avons obtenu une réponse de 3,20 milligrammes alors que celle obtenue ensuite avec un sérum normal était de 3,80 mgr. Il est impossible pourtant de conclure avec certitude que ces sérums sont moins efficaces que le sérum adulte sans étudier la dose minima active. C'est pourquoi nous avons recherché si 1/10 cc. de sérum de nouveau-né était capable de provoquer une majoration de la glycogénolyse au même titre qu'un sérum d'adulte, partant s'il avait une teneur hormonale aussi élevée. Dans un cas, avec 1/10 cc. de sérum nous avons obtenu une majoration nette de 1,80 et dans un autre celle de 2,60 (Expérience n° 33 et n° 35). Ceci nous permet de conclure que le sérum de nouveau-né est sensiblement aussi actif vis-à-vis de la glycogénolyse que le sérum d'adulte.

B. — Plus intéressant est l'étude du *sérum de prématuré*. Malheureusement nous n'avons pu pratiquer qu'une seule expérience. Il s'agit d'un enfant né au 8^e mois d'une gestation, pesant 1.850 grammes : naissance à 15 heures, perfusion à 17 h. 30 (Expérience n° 36). La perfusion a été faite avec une dose importante de sérum : 2,5 cc. et nous avons ob-

tenu une réponse de 1,60 mmgr. La perfusion sur le même foie de 2,5 cc., d'un sérum d'adulte normal donnait le chiffre élevé de 5,80 cc. Ici la différence des deux chiffres est de beaucoup supérieure à 1, puisqu'elle est de 4,20 mmgr. Nous estimons être en droit de dire que le sérum de ce prématuré est moins actif que le sérum témoin. Il faudrait toutefois pour le confirmer démontrer que 1/10 de cc. de sérum de prématuré est incapable de provoquer une majoration de la glycogénolyse sur un foie sensible. Nous voyons là néanmoins un argument en faveur de la conception de VAN CREVELD qui pensait à une persistance de l'état embryonnaire dans le glycogène de ces malades.

C. — Nous avons perfusé le sérum d'un enfant présentant *des vomissements cycliques*. Une perfusion a été faite dans l'intervalle de crises de vomissements (Expérience n° 23). Elle a consigné un certain degré de déficience chronique du facteur glycogénotrope puisque : si la dose de 15 cc de sérum donnait la réponse forte de 5,60 mmgr. la dose de 1/2 cc. de sérum restait par contre inefficace, attestant que 1/2 cc. de ce sérum contient moins de principe actif que 1/10 cc. de sérum normal.

Une autre perfusion fut pratiquée (Expérience n° 25), 4 jours après un épisode constitué de fatigue, petite absence nocturne et odeur acétonémique de l'haleine qui firent croire à l'imminence d'une crise qui ne se produisit pas : ici la perfusion de 1/10 de cc. puis 3 cc. de sérum ne donnèrent aucune réponse. Malheureusement il ne fut pas perfusé de sérum normal sur cette grenouille.

IV

Démonstration de l'origine hypophysaire de la carence hormonale

Si nous avons démontré l'absence du facteur glycogénotrope chez nos malades il restait à en prouver l'origine hypophysaire.

Il est vrai que l'action glycogénolytique en présence de l'adrénaline était obtenue de la même façon par des extraits contenant l'hormone hypophysaire et non par des extraits d'autre glande. Mais il fallait pour que l'origine hypophysaire soit complètement démontrée, mettre en évidence la disparition de ce principe dans le sérum après hypophysectomie. Nous n'avons pu trouver, dans les services de neurochirurgie, de malades chez qui l'hypophyse avait été enlevée de façon certaine et totale. Nous nous sommes donc adressé à l'animal qui seul peut donner des résultats non criticables. Nous avons opéré le sur chien, sujet le plus favorable pour ces expériences.

A. — Nous avons dans un premier temps vérifié la *présence du principe glycogénotrope dans le sérum de trois chiens normaux* : deux mâles et une femelle. Les résultats sont consignés dans le tableau n° IV. Nous avons constaté que le chien comme l'homme a un sérum dont 1 /10 cc. représente la quantité minima pour obtenir une réponse nette. Une quantité plus grande de sérum donne toujours une réponse fortement positive.

Le 15 juin 1939 pour le chien A (mâle) nous avons obtenu avec 1 /10 cc. une réponse de 1 milligramme (Exp. n° 47) avec 1 cc. de son sérum une réponse de 2 milligrammes (Exp. n° 47 *bis*).

Le 17 juin 1939 pour le chien B (mâle) nous avons obtenu les chiffres respectifs correspondant de 2 milligrammes avec 1 /10 cc. et de 4,60 avec 3 cc. de sérum (Exp. n°s 48 et 48 *bis*).

Le 22 juin 1939 pour la chienne C avec 1 /10 cc. réponse de 1,60, avec 3 cc. réponse 2,60 mmgr. (Exp. n°s 49 et 49 *bis*). La réponse est nette quoique le foie de la grenouille utilisé ait un poids faible (1,850 gr.).

Le 26 juin 1939, nous avons réitéré l'expérience avec le sérum de la chienne C (Exp. n° 50). Nous avons obtenu une réponse de 2,60 mmgr. avec 1 /10 cc. de sérum et de 4,80 mmgr. avec 3 cc. Le foie de la grenouille pèse 2,650 gr.

Le sérum des chiens se comportent donc à cet égard comme le sérum humain.

TABLEAU IV

Numéros des Expé- riences	Quantité de sérum perfusé	Chiennes	Taux glucose dans perfusat en mmgs %		Majoation obtenue
			Avant épreuve	Après épreuve	
Avant hypophysectomie					
47	cc. 1/10	Chien A	10	11	1
47 bis	1	Chien A	10	12	2
48	1/10	Chien B	10	12	2
48 bis	3	Chien B	12	16,60	4,60
49	1/10	Chienne C	7,40	9	1,60
49 bis	3	Chienne C	7,40	10	2,60
50	1/10	Chienne C	7,40	10	2,60
50 bis	3	Chienne C	6,20	11	4,80
Après hypophysectomie					
51	1/10	Chien B	3,60	3,60	0,00
51 bis	3	Chien B			0,80
52	1/10	Chien B	8,20	8,20	0,00
52 bis	3	Chien B	9	8,20	0,00
53	1/10	Chienne C	7,80	6,20	0,00
53 bis	3	Chienne C	7,40	7,80	0,40
54	1/10	Chienne C	6,20	4,20	0,00
54 bis	3	Chienne C	7,40	5	0,00
55	1/10	Chienne C	5	4,20	0,00
57	1/2	Chienne C	6,80	7,80	1
59	3	Chien B	2,80	1,60	0,00

B. — *Hypophysectomie*. Le chien B pesait 18 kilos, le chien C 17 kgr. 700. Nous avons fait subir ensuite à ces chiens une hypophysectomie grâce à la compétence du Docteur KERNOV que nous remercions encore chaleureusement. Les animaux ont été anesthésiés par chloralose intraveineux. L'hypophysectomie a été faite par voie trans temporale gauche. Après incision des téguments, section et hémostase des

muscles ruginés de leurs insertions au niveau du champ opératoire, résection de l'apophyse zygomatique et d'un fragment de l'apophyse du maxillaire, il a été pratiquée une petite fenêtre dans l'os temporal. Le lobe temporal est soulevé avec un écarteur spécial souple, et, grâce à une pince dont les extrémités portent deux petites hémisphères creuses, l'hypophyse est saisie et sa tige sectionnée sans léser la région tubérienne. Après hémostase les plans musculaires et cutanés sont suturés.

Au cours de l'opération du chien A nous avons découvert une adhérence anormale de la dure-mère au niveau du sinus caverneux. Ce dernier a été ouvert lors d'un essai de clivage et le chien est mort d'hémorragie. L'opération du chien B a été faite le 23 juin 1939. Il n'y eut pas d'incident au cours de l'opération et les suites furent parfaites avec cicatrisation rapide de la plaie. Le 28 juin la chienne C est opérée. L'opération se déroula normalement. Le lendemain l'animal eut de la diarrhée. Les jours suivants il fit une petite infection de sa plaie, puis tout rentra dans l'ordre et la cicatrisation fut totale. Les deux chiens ayant survécu furent gardés ensuite sous surveillance pendant 9 mois 1/2 pour la chienne C et 10 mois pour le chien B. Ils reçurent une alimentation sùllisante et variée composée de pain trempé et de viande. Les animaux n'ont présenté durant ce temps aucun signe pathologique. Ils gardaient une vivacité très grande, mais leur caractère devint plus doux et ils furent plus dociles. Le chien présentait des instincts sexuels normaux ; la chienne présenta des phénomènes d'œstrus à l'automne. Il est à remarqué que ces animaux ont été opérés à l'état adulte, présentant depuis longtemps une activité génitale, et que leurs gonades pouvaient avoir acquis un certain automatisme. Toutefois durant cette période la chienne ne sembla pas accepter le mâle. L'appétit et la soif étaient normaux. Le poids du chien B est resté stationnaire puisque le 16 mars il pesait encore 18 kilos. La chienne C par contre a vu son poids à la même date atteindre 20,500 kgr. en excès ainsi de 2,800 kgr.

C. - *Disparition du principe glycogénotrope après hypophysectomie.* — De nouvelles perfusions furent faites avec

le sérum de ces chiens une première série un mois après l'intervention.

Les résultats obtenus au cours de la première série d'expérience sont consignés dans les protocoles n^{os} 51, 52, 53. Deux expériences furent faites pour chaque chien. Dans chacune a été perfusée successivement 1/10 puis 3 cc. de leur sérum. La lecture des tableaux montre l'absence de réponse. Nous rappelons que les chiffres au-dessous de 1 mmg. doivent être interprétés comme traduisant l'absence de réponse. (Tableau IV).

Neuf mois après l'intervention :

Une nouvelle série de trois perfusions montre qu'aucune sécrétion hormonale ne s'est rétablie par une prolifération d'un fragment glandulaire resté en place. Dans ce groupe il a été testé sur chaque grenouille une dose du sérum du chien et ensuite la même dose d'un sérum humain normal.

Le 28 mars 1940 pour la chienne C la perfusion de 1/10 de cc. de son sérum n'entraîne aucune réponse, l'injection seconde de 1/10 cc. d'un sérum normal mobilise 1,9 mmgr. (n^o 55).

Le 4 avril 1940 pour la même chienne C la perfusion de 1/2 cc. de sérum n'entraîne pas de réponse (1 c'est-à-dire négative), l'injection seconde de 1/2 cc. de sérum normal mobilise 4,20 mmgr. (n^o 57 et 58).

Le 7 avril 1940 pour le chien B la perfusion de 3 cc. de sérum n'entraîne aucune réponse, l'injection seconde de 3 cc. de sérum normal mobilise 3,40 mmgr. (n^{os} 59 et 60).

Ces chiffres sont absolument probants. La déficience en facteur glycogénotrope chez nos enfants comme chez ces chiens est bien une carence hormonale d'origine hypophysaire. L'hypophyse agit directement puisque l'hormone est efficace, comme nous l'avons constaté sur une grenouille castrée, et en dehors de corps thyroïde.

V

Étude du métabolisme des animaux hypophysectomisés

Nous avons en outre fait chez ces chiens quelques dosages biologiques afin d'apprécier leur comportement métabolique et de voir s'il se rapprochait de celui de nos enfants.

A. — *Les glucides.* — *La glycémie* à jeun était variable : basse comme chez nos patients au cours des premiers dosages effectués avec la méthode de Hagedorn. Elle était plus élevée et normale un peu plus tard alors que les dosages étaient faits par la méthode de Bang dans le sang capillaire et que les chiens étaient mieux nourris. Les chiffres sont les suivants :

Chez le chien :	Le 19 mars	0,77	Méthode de Hagedorn
	Le 20 mars	0,81	»
	Le 27 mars	1,18	Méthode de Bang
	Le 28 mars	1,13	»
	Le 17 avril	1,23	»
Chez la chienne :	Le 19 mars	0,73	Méthode de Hagedorn
	Le 20 mars	0,86	»
	Le 26 mars	1,33	Méthode de Bang
	Le 28 mars	1,07	»

Nos résultats confirment donc ceux obtenus par les différents auteurs qui ont pratiqué des hypophysectomies chez le chien et qui trouvent tous une hypoglycémie chronique discrète chez l'animal bien nourri. Les auteurs signalent la baisse rapide de la glycémie au cours du jeûne pouvant même entraîner la mort si le jeûne est d'assez longue durée.

Nous n'avons soumis nos chiens qu'à des jeûnes courts et leur glycémie n'a que peu fléchi. Les dosages pratiqués par la méthode de Bang ont donné les chiffres suivants :

— Le 27 mars 1940 après 16 heures de jeûne la glycémie était :

Chez le chien de 1,13 ;

Chez la chienne de 1,33.

— Le 28 mars 1940 après 40 heures de jeûne la glycémie était :

Chez le chien de 1,07 ;

Chez la chienne de 1,12.

Nos chiens comme nos patients n'ont jamais présenté ces signes fonctionnels traduisant l'hypoglycémie dans les conditions normales.

Nous avons ensuite exploré les réactions de nos animaux lors de surcharges d'hydrates de carbone.

Pour cela dans deux premières expériences nous avons donné à chacun de nos chiens, à jeun depuis la veille au soir, par voie digestive 20 grammes de sirop de sucre du Codex

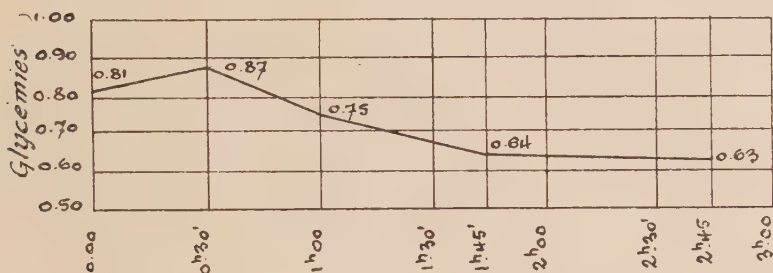


Fig. 17. — Chien B. Hyperglycémie après absorption de 20 grammes de sirop de sucre.

correspondant à environ 12,50 gr. de glucose. Les glycémies ont été appréciées par la méthode de Hagedorn-Jensen : nous avons obtenu des courbes très aplaties avec, pour le chien B

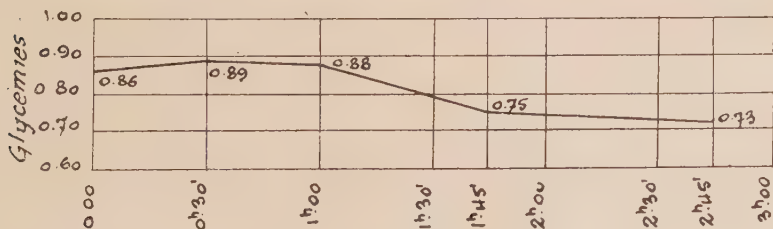


Fig. 18. — Chienne C. Hyperglycémie après absorption de 20 grammes de sirop de sucre.

une flèche de 0,06 (fig. n° 47) et pour la chienne une flèche également infime de 0,03 (fig. n° 18).

Nous avons recommencé ces expériences en employant dans les mêmes conditions du glucose pur en plus grande quantité. Chaque chien a reçu ainsi, par voie orale, 20 grammes de glucose pur, ce qui correspond à environ 1 gramme de glucose par kilo d'animal. Nous avons abandonné pour ces dosages la méthode de Hagedorn à cause des difficultés techniques dues à la grande coagulabilité du sang de chien qui obstruait les pipettes fines ; nous avons eu recours dans tous les cas ultérieurs à la méthode de Bang : ces dosages sont dus à la complaisance de M^{lles} LESCURE et ROLLAND très expertes en cette technique ; qu'elles trouvent ici l'expression de notre gratitude. Les courbes obtenues ont les caractéristiques suivantes :

Pour la chienne C : durée de la réaction = 1 h. 42
flèche d'hyperglycémie = 0,30
aire de la réaction = 0,25 (Fig. n° 19)

Pour le chien B : durée de la réaction = 1 h. 07
flèche d'hyperglycémie = 0,29
aire de la réaction = 0,16 (Fig. n° 20)

Dans les deux cas, légère hypoglycémie secondaire.

Donci ci encore, les courbes présentent une flèche légèrement plus faible que normalement (normale 0,33 à 0,44) ; ceci confirme les résultats des auteurs précédemment cités, et semble indiquer une tolérance accrue au glucose chez ces animaux.

Un défaut de réponse glycogénolytique hépatique à l'introduction du sucre dans l'organisme pourrait rendre compte de cette diminution de la montée glycémique.

Certains auteurs ont avancé que l'aspect de ces graphiques était dû à un défaut de résorption du sucre ingéré, par la muqueuse intestinale. (BIASOTTI ; COLWELL ; DAGGS et EATON ; HOUSSAY, HUGAND et MALAMUD ; BAU, SAMUELS et SCHOTT ; RUSSEL et CORI).

Nous ne croyons pas que ce facteur soit le seul qui entre en jeu. Nous avons en effet fait chez notre chien une étude de la courbe de glycémie après injection intraveineuse d'une solution stérile contenant 20 grammes de glucose pur dans

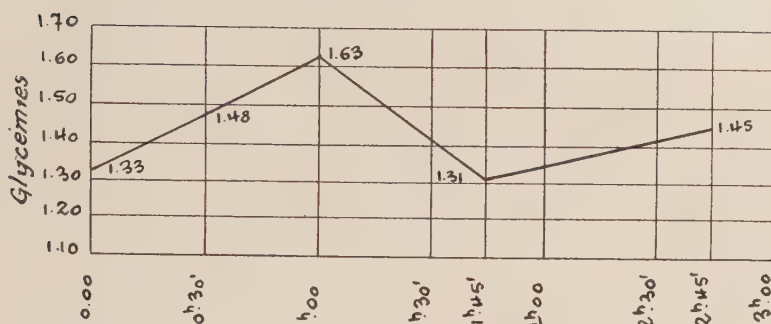


Fig. 19. — Chienne C. Hyperglycémie après ingestion de 20 grammes de glucose pur.

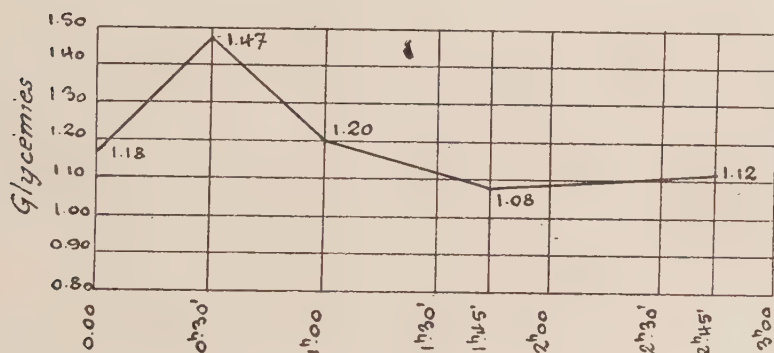


Fig. 20. — Chien B. Hyperglycémie après ingestion de 20 grammes de glucose pur.

50 cc. d'eau distillée (fig. n° 21). Nous avons obtenu une élévation immédiate de la glycémie à un taux très élevé, suivie d'une chute abrupte, si bien que le taux initial était à nouveau atteint après 33 minutes. La hauteur de la flèche de 1,59 (qui aurait peut-être été plus élevée encore si la première mesure avait suivi de plus près l'injection) ne nous étonne pas, vu la quantité considérable de glucose (20 grammes) qui a été brusquement déversée dans le torrent circulatoire de ce chien pesant 18 kilos et dont la masse sanguine est d'environ 1,500 litre. La diffusion et l'assimilation rapide du sucre explique la chute verticale.

Mais la courte durée de la réaction : 33 minutes, peut être interprétée :

— Soit par une utilisation plus rapide que normalement du sucre (nous n'avons pas d'argument en cette faveur) ;

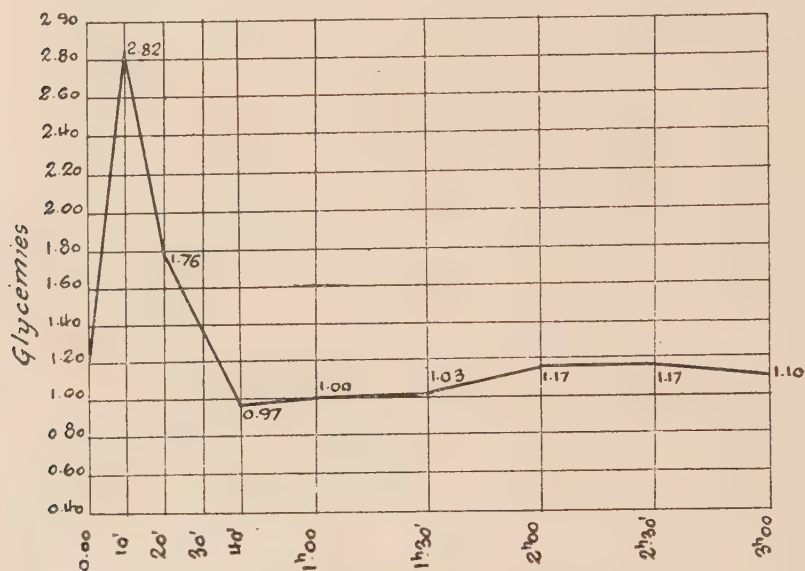


Fig. 21. — Chien B. Hyperglycémie après injection intraveineuse de 20 grammes de glucose pur.

— Soit par l'absence de la réponse glycogénolytique du foie qui normalement atténue la chute seconde de la glycémie par la décharge glycogénique, et prolonge la courbe.

L'allure du graphique après absorption orale est plus prolongée. Ceci est naturellement dû à la lenteur de la résorption intestinale, qui est progressive. Dans ces dernières épreuves, si la résorption était simplement plus lente, la courbe serait plus étalée mais l'air qu'elle délimite serait normale. Or ici, la durée de la réaction n'est pas accrue, le sommet est abaissé et l'aire inférieure à la normale. Nous croyons voir ici aussi l'extériorisation du défaut de glycogénolyse hépatique.

Nous n'avons jamais obtenu de courbe biphasique, mais nous avons dit avec quelle circonspection on devait inter-

prêter de tels profils chez des enfants chez qui il est très difficile d'affirmer, même après interrogatoire qui a mis le jeune patient en confiance, un état de jeûne strict au début de la surcharge.

Enfin chez nos animaux une légère hypoglycémie secondaire s'observe sur les courbes des valeurs glycémiques. Elle est très discrète dans les courbes après ingestion et nette dans la courbe après injection intraveineuse (Cf., fig. 00). Dans cette dernière épreuve, la glycémie est retombée à 0,97 avant

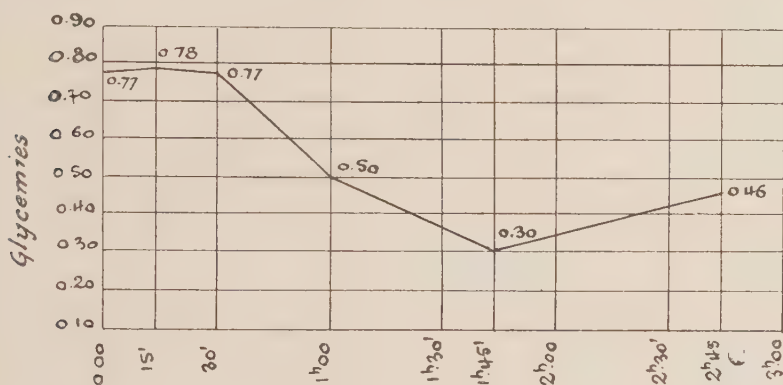


Fig. 22. — Chien B. Hypoglycémie après 5 unités d'insuline.

de remonter ensuite lentement à 1,17 gr. pour redescendre enfin. Nous voulons voir dans cette seconde onde une réponse glycogénolytique faible s'opposant à la première onde due au sucre d'origine exogène.

Nous avons ensuite étudié le comportement de nos animaux en présence d'insuline. Pour cela nous avons injecté sous la peau de l'animal à jeun depuis 18 heures : 5 unités d'insuline (endopancrine française). Cette dose pour des chiens de 18 à 20 kilos. n'est pas élevée. Nous en rapportons les courbes suivantes (fig. 22 et 23).

La glycémie atteint le taux très bas de 0,30 $\frac{0}{100}$ chez le chien qui manifeste alors de l'agitation et de la soif. Chez la chienne, la glycémie s'abaisse davantage encore pour atteindre 0,25 $\frac{0}{100}$. A ce moment, l'animal d'abord agité, se couche sur le flanc, ne réagit plus et présente quelques secousses musculaires ; du sucre est administré après le der-

nier prélèvement sanguin (les dosages sont faits ici par la méthode de Hagedorn).

Dans ces deux épreuves, il n'existe pas d'hyperglycémie primaire : le taux du sucre sanguin chez le chien est de 0,77 à jeun et de 0,78, 15 minutes après l'injection d'insuline ; chez la chienne les chiffres correspondants sont 0,73 et 0,75.

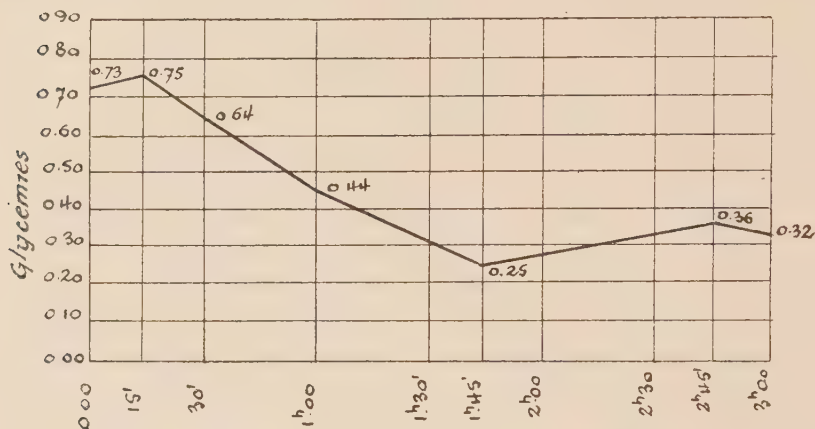


Fig. 23. — Chienne C. Hypoglycémie après 5 unités d'insuline.

Ce fait est en accord avec ce que nous avons observé chez nos enfants. Il s'oppose aux conclusions de certains auteurs qui ont invoqué dans la production de l'hyperglycémie insulinique initiale des facteurs extrahypophysaires.

Notons qu'après la chute de la glycémie, celle-ci ne se relève que très lentement, puisque chez la chienne, qui a été étudiée plus longtemps, 3 heures après l'injection la glycémie est encore de 0,32 gr. Ceci témoigne de la paralysie du système antagoniste de l'insuline : c'est-à-dire du couple hypophyse-adrénaline, par suite de l'absence de la glande hypophysaire chez ces animaux. En effet une carence en adrénaline ne peut pas être invoquée ici ; plusieurs auteurs ayant vérifié que l'adrénalinémie était normale chez les animaux hypophysectomisés. HOUSSAY et MAZZOCO. Nous pouvons donc conclure que, comme nos enfants, les animaux opérés présentent une hypersensibilité à l'insuline et une difficulté à rétablir seuls le taux normal de leur glycémie.

Par ces faits nous avons encore confirmé les résultats des auteurs qui ont étudié cette question : tous constatent l'hypersensibilité à l'insuline et estiment qu'une réponse normale est obtenue avec une dose dix fois plus faible que normalement. Ils confirment aussi la longue durée des effets de l'injection hormonale et les convulsions qui en résulte

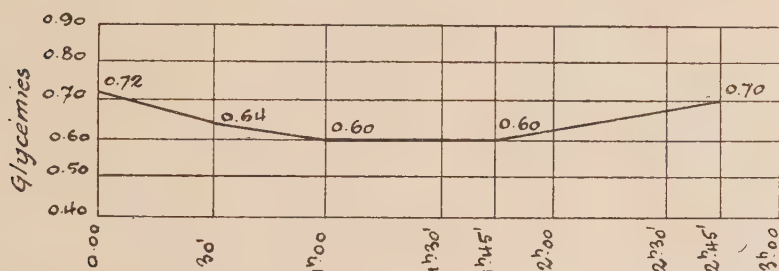


Fig. 24. — Chien B. Hyperglycémie après injection sous-cutanée de un milligramme d'adrénaline.

(HOUSSAY et POTTICK, HOUSSAY et MAGENTA, GUELING, CAMPBELL et ISHIKAWA.

Enfin nous avons étudié le comportement de ces animaux devant l'administration d'adrénaline (fig. n° 24 chien B et fig. n° 25 chienne C). Pour cela le 16 mars 1939 nous avons injecté sous la peau de chacun des chiens, à jeun depuis 18 heures, la dose énorme pour leur poids de 1 mmgr. d'adrénaline, sous l'espèce d'une solution au 1/1000. Nous n'avons constaté aucune hausse de la glycémie (Hagedorn), au contraire on peut noter un léger fléchissement du taux du sucre sanguin. Ces résultats sont remarquables étant donnée la dose importante d'adrénaline injectée chez ces chiens de 18 à 20 kilos. L'adrénaline a donc été totalement inefficace et on peut penser que la baisse légère de la glycémie est due ici, à la réponse insulinienne seconde à l'injection d'adrénaline. Les réactions sont ici encore comparables à celles obtenues chez nos patients (comparer les fig. 4, 5, 10, 12).

Certains auteurs ont avancé que la faiblesse ou l'absence de la réponse à l'adrénaline chez les animaux hypophysectomisés était due à un défaut de résorption de l'adrénaline

par le tissu cellulaire sous-cutané. En effet BRYER et HOUSSAY auraient trouvé chez un chien, une courbe normale après administration d'adrénaline par voie endoveineuse et RUSSEL et CORY auraient de même observé des réponses normales après perfusion d'adrénaline.

Ainsi avons-nous refait une expérience de cette façon (cf. fig. 26). Le 27 mars 1940 le chien, à jeun depuis 14 heures,

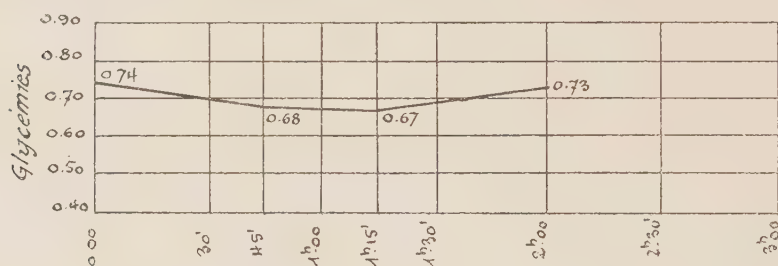


Fig. 25. — Chienne C. Hyperglycémie après injection sous-cutanée de un milligramme d'adrénaline.

a reçu une injection dans la veine saphène de 0,18 mmgr. d'adrénaline dans 10 cc. de sérum physiologique, c'est-à-dire 0,01 mmgr. par kilo de poids. Aussitôt l'animal a été

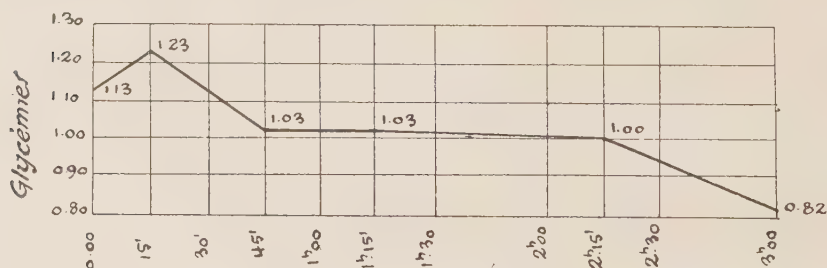


Fig. 26. — Chien B. Hyperglycémie après injection intraveineuse de 0,18 mg. d'adrénaline.

pris d'une agitation extrême, se précipitant contre les meubles, gémissant et pleurant, atteint de polypnée. Il reçut une injection sous-cutanée de 3 cc. de solucamphre et ces accidents disparurent en quelques minutes. Le 2^e prélèvement sanguin fut fait 13 minutes après la fin de l'injection. Nous n'avons ainsi obtenu qu'une très faible réaction hyperglycémique avec une flèche de 0,1.

Nous pouvons conclure que cette réponse est extrêmement faible. De plus l'animal ayant reçu, en l'espace de deux minutes, une dose considérable d'adrénaline dans son torrent circulatoire a présenté des phénomènes d'excitation et de shock qui ont pu mettre en action des mécanismes spéciaux d'hyperglycémie ; ce ne sont pas eux qui sont mis en branle dans les circonstances physiologiques. Mais, même en dehors de cette hypothèse, disons que l'autopsie de ce chien nous a montré la persistance d'un très petit ilôt hypophysaire qui peut rendre compte de cette faible réaction. L'hypophysectomie entrave donc de façon indubitable l'action de l'adrénaline. Notons qu'au cours de cette expérience les réactions de FEHLING, LÉGAL et GERHARD dans les urines sont restées négatives.

De toutes ces épreuves nous pouvons conclure que l'exploration du métabolisme glucidique chez nos patients et chez les chiens hypophysectomisés nous ont donné des *réponses identiques*.

B. *L'acido-cétose*. — Nous n'avons pas pu explorer aussi complètement les autres métabolismes de nos animaux.

Toutefois nous avons constaté qu'ils ne présentaient dans les conditions normales aucun signe d'acido-cétose.

Nous avons dit que chez ces chiens bien nourris on n'assistait pas à une baisse notable de la glycémie après 40 heures de jeûne ; de même après ce laps de temps nous ne constatâmes pas l'apparition de l'acidose de jeûne. Une réserve alcaline faite alors chez le chien B a été de 38 volumes 30.

Le comportement des animaux hypophysectomisés se distingue donc de celui de nos patients.

Les graisses semblent chez ces chiens normalement utilisées alors qu'elles le sont moins bien chez les enfants atteints de polycorie glycogénique : On peut penser que chez ces derniers, la carence hypophysaire étant congénitale, et non comme chez les animaux tardive et de relativement courte durée (9 mois), a entraîné un défaut de développement des glandes qui sont sous sa dépendance et dont elle favorise normalement le développement et le fonctionnement par

ses « stimulines ». Ainsi pourrait-on invoquer un certain degré d'insuffisance insuliniennne qui pourrait être à l'origine de la cétose.

C. *Les lipides.* — Par contre nous avons trouvé chez nos chiens opérés, comme chez nos patients, une augmentation de la lipémie. Avant l'opération chez la chienne C les lipides totaux étaient de 12,50 gr. Le 3 avril 1940, 9 mois après l'opération ils étaient de 18,50 gr. A la même époque, le chiffre du chien B qui n'avait pas pu être apprécié avant l'opération était de 22 grammes. taux très élevé.

Cette hyperlipémie s'accompagnait chez la chienne C d'une adiposité importante, à rapprocher de celle de notre enfant Beu Obs. 1).

Anatomiquement le tissu cellulaire sous-cutané était très développé, le tissu sous-péritonéal était fortement lardacé par la graisse ; l'épiploon présentait de véritables franges graisseuses. Le chien ne présentait pas de surcharge visible extérieurement, mais l'étude anatomique révèle là comme chez la chienne une infiltration graisseuse importante du tissu sous-péritonéal et de l'épiploon. Nous ne pouvons dire si la surcharge graisseuse était plus importante chez la chienne en raison d'une hypophysectomie qui était nous le verrons, plus complète. Mais redisons encore que l'hyperlipémie existait dans les deux cas. Chez ces animaux les taux de cholestérol n'étaient pas en rapport avec ceux des lipides totaux. La chienne C avait avant l'intervention un cholestérol sanguin à 0,56 gr. Neuf mois après l'intervention les taux étaient :

Cholestérol : chienne C.....	{ 1,75 grammes
	{ 1,90 »
Chien B.....	1,25 »

Chez nos enfants, les taux de cholestérol sont en règle élevés et parallèles à ceux des lipides totaux : (Cf. obs. 1 et 2).

Notons encore que les taux d'urée de nos chiens 9 mois après l'intervention étaient :

Urée : chienne C	0,30 grammes
Chien B	0,50 »

En résumé, ces séries de dosage nous permettent de conclure que les diverses réactions de l'hyperglycémie alimentaire et adrénalinique, de l'hypoglycémie insulinique, et la lipémie sont semblables chez nos malades et chez les animaux hypophysectomisés. Nous y voyons un argument de plus en faveur de l'origine hypophysaire de la polycorie glycogénique. L'hypophysectomie ne rend pas compte de l'acidocétose mais redisons que nous croyons que cette différence est due au fait que les animaux opérés l'ont été à l'état adulte et n'ont pu être observés que pendant un temps relativement court, alors, que la polycorie glycogénique est une maladie congénitale.

VI. — ÉTUDE ANATOMIQUE DES ANIMAUX HYPOPHYSECTORISÉS

I. *Autopsies des animaux.* — Dans une troisième partie de notre étude, nous avons pratiqué l'autopsie des animaux, puis l'examen histologique de leurs viscères et l'examen chimique de certains tissus.

La chienne C qui avait été opérée le 28 juin 1939 a été sacrifiée le 5 avril 1940 par section du bulbe au poignard, ceci afin d'éliminer l'action perturbatrice des anesthésiques.

Le tissu cellulaire sous-cutané était extraordinairement abondant. Des nappes et des pelotons graisseux existaient sous le péritoine et dans les épiploons.

Le foie lisse, jaunâtre, d'aspect homogène pesait 440 grammes : masse en rapport avec le poids de l'animal ; puisque normalement le poids du foie de chien représente 2,9 % du poids corporel.

Le cœur était mou, à parois affaissées, il pesait 145 grammes.

Les muscles squelettiques étaient normaux quant à leur développement et leur aspect macroscopique.

Le pancréas d'aspect normal pesait 13 grammes.

Les surrénales étaient normales.

L'ovaire gauche prélevé pesait 0,50 gr.

La boîte crânienne a été ouverte et le cerveau extrait : la selle turcique était vide, la base du cerveau ne présentait pas de lésion macroscopique.

Le chien B qui avait été opéré le 23 juin 1939 a été sacrifié le 20 avril 1940 par saignée, sans le secours d'anesthésie.

Ses épiploons et son péritoine était riche en graisse.

Le foie homogène brun jaunâtre pesait 430 grammes.

Le cœur d'aspect normal pesait vide 160 grammes.

Les muscles squelettiques étaient bien développés.

Le pancréas était de grosseur et d'aspect extérieur normal.

Ainsi que les surrénales.

Un testicule est prélevé pesait 18 grammes.

On prélève également un lobe thyroïdien avec les parathyroïdes adjacentes.

La boîte crânienne est ouverte : un petit amas d'aspect graisseux apparaît dans le fond de la selle turcique après ablation du cerveau dont la base n'est pas lésée. Il est prélevé pour examen histologique.

II. — ÉTUDE DE LA RÉGION HYPOPHYSAIRE DES CHIENS OPÉRÉS

Pour la chienne C : les coupes histologiques faites dans la région du tuber n'ont pas permis de déceler d'îlots de cellules glandulaires ayant persisté après l'intervention (que M^{me} MIGEON qui nous a préparé ces coupes, trouve ici l'expression de notre reconnaissance).

Pour le chien B : l'étude du fragment contenu dans le fond de la selle turcique a montré par contre à côté du tissu graisseux et enveloppé dans des lames méningées un petit nodule glandulaire de 1 millimètre de surface environ contenant des cellules actives. L'hypophysectomie chez cet animal n'a donc été que subtotale, malgré l'ablation en masse de la glande entre les mors de la cuillère.

Le fait nous l'avons dit peut rendre compte de la faible

réaction obtenue par l'injection d'adrénaline et peut-être de l'absence d'adiposité externe que présentait l'animal.

Néanmoins cette vérification anatomique nous permet d'affirmer que chez les deux animaux d'expérience la presque totalité de la glande hypophysaire avait disparu et nous permet également d'attribuer à cette ablation la déficience hormonale constatée ensuite biologiquement.

III. — ÉTUDE DU CONTENU GLYCOGÉNIQUE DU FOIE ET DES MUSCLES

Nous avons confié à M. NORMAND du laboratoire central d'anatomie pathologique de l'hôpital Boucicaud des prélèvements des divers organes de nos chiens opérés. Nous le remercions ici pour sa précieuse collaboration (Nous remercions également M^{me} BLONDEAU-CLARK qui a préparé avec dextérité ces nombreuses coupes). Nous avons ainsi étudié l'aspect histologique des divers viscères et leur contenu glycogénique.

A. — *Au niveau du foie* : chez le chien B : sacrifié après 22 heures de jeûne les colorations par les techniques habituelles (hématéine-éosine), révèle d'emblée un aspect très suggestif du tissu hépatique. L'architecture n'en est pas modifiée ; il n'existe pas de signe de dégénérescence graisseuse. Par contre, les cellules hépatiques apparaissent comme distendues, par une surcharge qui occupe de façon homogène tout son protoplasme. Celui-ci apparaît clair et mal colorable par les procédés habituels il est le siège d'un fin réseau très pâle. Les colorations spéciales (gomme iodée, et technique de BEST) montrent que le protoplasme hépatique est surchargé par du glycogène, en quantité assez importante. Il n'y a pas de graisse sur la coupe visible après coloration au Soudan. Deux dosages chimiques du glycogène hépatique pratiqués par la méthode de PFLÜGER et due à l'obligeance de M^{lle} MARNAY ont été faits sur un mélange de trois fragments provenant de trois lobes hépatiques différents afin de diminuer les erreurs dues à la charge élective

d'un des lobes. Deux chiffres semblables ont été obtenus : 51,9 gr. $\frac{0}{100}$.

— Chez la chienne C, sacrifice après 15 heures de jeûne : l'examen histologique de divers fragments hépatiques a montré les mêmes modifications que celles décrites à propos du foie du chien B. Mais ici la charge glycogénique paraît plus importante. Après coloration par l'hématéine-éosine les cellules du parenchyme hépatique apparaissent presque vides se rapprochant de la description classique du foie de polycorie glycogénique. La coloration par la méthode de BEST met en évidence la coloration carmin du glycogène protoplasmique. Une coloration au Soudan confirme l'absence de graisse.

Le dosage chimique pratiqué ici encore comme précédemment sur les fragments de trois lobes réunis en deux échantillons a donné les chiffres suivants : 80,5 gr. $\frac{0}{100}$ et 75 gr. $\frac{0}{100}$.

Ces valeurs plus élevées que celles trouvées chez le chien, confirment l'impression que donnait l'examen histologique.

Il faut adopter une grande réserve dans l'interprétation de ces examens histologiques et de ces dosages car la charge glycogénique du foie est très instable dans les conditions physiologiques. L'administration à des chiens d'un régime riche en hydrate de carbone permet d'obtenir des images histologiques comparables à celles de nos chiens. Et le taux de glycogène obtenu sur le chien B est à la limite supérieure de la normale. Toutefois l'aspect histologique des cellules est assez remarquable, surtout sur des foies de chiens soumis à un régime mixte et à jeun depuis 15 à 22 heures. De même les taux de 75 et 80 gr. $\frac{0}{100}$ sont nettement élevés. Pourtant nous ne croyons pas pouvoir tirer de conclusion catégorique après une expérimentation aussi restreinte.

B. — *Au niveau des muscles* : L'examen histologique de plusieurs fragments de muscles squelettiques prélevés chez le chien et chez la chienne au niveau du triceps et du diaphragme ont montré : un aspect histologique normal l'absence de graisse et la présence de traces légères de glyco-

gène. Les dosages chimiques chez la chienne donnèrent sur deux prélèvements les chiffres suivants :

— 8,7 gr. $\frac{0}{100}$

— 9,2 gr. $\frac{0}{100}$

Chez le chien, les valeurs furent très légèrement plus hautes :

— 12,8 gr. $\frac{0}{100}$

— 12,6 gr. $\frac{0}{100}$

— *Le muscle cardiaque* fut également examiné à fin de dépister une des particularités dans son état : il n'en fut pas trouvées.

Microscopiquement :

— Le cœur de la chienne apparaît sain sans glycogène appréciable ;

— Le muscle cardiaque du chien montre des traces légères de glycogène ; il n'y a pas de dégénérescence graisseuse.

Les dosages donnent dans le cœur de la chienne les valeurs de :

— 13,2 gr. $\frac{0}{100}$

— 12,3 gr. $\frac{0}{100}$

Dans le cœur du chien celles de :

— 12,1 gr. $\frac{0}{100}$

— 12,3 gr. $\frac{0}{100}$

L'ensemble de ces chiffres est très homogène et ne s'écarte guère de celui obtenu par l'analyse des muscles squelettiques.

La valeur considérée comme normale par BIERRY et GRUZENSKA est de 1,44 gr. exprimé en glucose pour 100 gr. de tissu frais. FRANKEL indique des chiffres comparables de 0,5 à 2 %.

Les taux que nous trouvons chez nos animaux entrent donc dans la norme.

IV. — EXAMEN HISTOLOGIQUE DES GLANDES ENDOCRINES.

Nous avons examiné les diverses glandes de nos animaux afin de découvrir dans quelle mesure les perturbations observées relevaient d'une altération seconde dans leur parenchyme.

— *Le corps thyroïde* :

— Chez la chienne : présente des vésicules tapissées par un épithélium très bas dont les cellules sont aplaties et contenant en abondance de la matière colloïde assez densifiée. La glande paraît en hypofonctionnement.

— Chez le chien : même aspect : les vésicules sont nombreuses de différentes dimensions toujours remplies de matière colloïde homogène, les cellules qui tapissent les vésicules sont très basses. Il est intéressant de rapprocher cet aspect histologique de celui décrit en 1939 par SIEGMUND dans la thyroïde au cours de la polycorie glycogénique. Il note que sa structure anatomique répond à celle des hibernants. Or celle-ci exprime pendant l'hiver un hypofonctionnement analogue à celui que nous constatons ici. Nous pensons que pendant cette période ces animaux ont un fonctionnement hypophysaire réduit qui entraîne les modifications thyroïdiennes. Cette hypothèse se base sur les travaux récents du Docteur KEPIHOV ; celui-ci constate qu'après un jeûne prolongé les grenouilles se comportent comme si elles ne possédaient plus d'hormone hypophysaire : leur foie ne répond plus à l'adrénaline. Or au cours de l'hibernation le même mécanisme se produit par suite de la carence alimentaire. Le Docteur KEPIHOV a en outre démontré que l'état réactionnel normal était rendu à la grenouille par un traitement par les vitamines A et E, qui semblent nécessaires au fonctionnement hypophysaire. Ce sont ces données qui nous ont incités à prescrire la vitamine A à nos malades.

Les glandes parathyroïdes : Nous avons pu examiner histologiquement 3 îlots de glandes parathyroïdes chez le chien B : ces glandes sont de type compact avec quelques acinis ne contenant pas de matière colloïde ; leur aspect est normal.

Les glandes surrénales : de la chienne sont d'aspect normal. Il en est de même pour celles du chien, notons seulement ici que la corticale contient une quantité importante de graisse.

Dans le pancréas, des deux animaux, aucune anomalie n'a pu être constatée. Les îlots de Langerhans étaient strictement normaux.

Enfin nous avons pu examiner les *glandes génitales* de ces

animaux : elles ne nous ont pas montré les signes de régression et d'atrophie auxquels nous nous attendions.

En effet le testicule prélevé chez le mâle, de poids normal, avait un aspect histologique normal contenant de nombreux spermatozoïdes. Une infiltration graisseuse discrète est seulement à noter dans le tissu interstitiel.

Chez la chienne, l'ovaire non atrophié est très riche en follicules de DE GRAAF, à différents stades évolutifs. Il n'y a donc pas arrêt du processus de maturation ovulaire. On trouve des kystes d'origine ovulaire avec amas de cellules à lutéine.

De l'ensemble de cette étude histologique, il faut retenir le faible retentissement, de prime abord paradoxal, qu'entraîne l'ablation de l'hypophyse sur le fonctionnement des autres glandes endocrines.

Nous croyons pouvoir conclure que le pancréas est normal et que la thyroïde manifeste un hypofonctionnement net. Peut-être un freinage thyroïdien analogue existe-t-il dans certains cas de polycorie glycogénique dont l'aspect rappelle le myxœdème.

Quant au fonctionnement normal des glandes génitales chez ces animaux, nous rappellerons qu'il est à rapprocher de celui de nos patients. Il semble se heurter aux conclusions classiques qui veulent que l'hypophysectomie entraîne une atrophie des organes génitaux.

QUELLES CONCLUSIONS POUVONS-NOUS TIRER DE CET ESSAI PHYSIOPATHOLOGIQUE ET DE CES QUELQUES EXPÉRIENCES.

L'enfant atteint de polycorie glycogénique souffre d'une hypoglycémie chronique relevant pour une grande part, sinon exclusivement, de l'impossibilité de mobiliser l'énorme stock de glycogène qui encombre son foie.

Les ferments hépatiques du type glycogénase, ne peuvent être activé par l'adrénaline dont l'administration se révèle parfaitement inactive ; et ceci parce que l'adrénaline ne peut se fixer sur les cellules hépatiques en l'absence d'un facteur appelé « glycogénotrope » dont la carence a été vérifiée de façon certaine chez nos patients. Ce facteur disparaît après hypophysectomie et nous le considérons de ce fait comme une hormone hypophysaire.

La carence de ce principe prive l'organisme d'un des éléments du couple hormonal destiné à la régulation de la glycémie et composé normalement :

— De l'insuline d'une part ;

— Du binome : hypophyse-adrénaline d'autre part, dont les rôles sont dans l'ensemble antagonistes.

Ainsi s'explique l'hypersensibilité à l'insuline, l'action de cette dernière ne pouvant être compensée par une réponse adrénalinienne qui, quoique présente, est inefficace.

Le foie alors encombré par la masse de glycogène ne peut fixer celui-ci que de plus en plus difficilement et à l'extrême, l'impossibilité de nouvelle synthèse glycogénique pourrait rendre compte des courbes d'absorption à type paradiabétique pouvant s'accompagner de glycosurie.

Quant à l'acidocétose observée dans cette maladie elle peut

facilement s'expliquer par les perturbations fonctionnelles entraînées au niveau du foie par l'encombrement cellulaire. Elle peut trouver ainsi son origine dans un métabolisme lipidique anormal au niveau du foie.

Quant aux troubles portant sur les graisses, nous ne pouvons dire :

— S'ils sont uniquement la conséquence des perturbations hydrocarbonées et pourraient s'expliquer par une mobilisation excessive des graisses de dépôt en vue d'une néoglucogénèse de suppléance ;

— Ou s'il relève directement d'une cause hormonale parallèle à celle qui altère le métabolisme des hydrates de carbone.

Si la polycorie glycogénique relève ainsi d'une cause hormonale, nous ne sommes pas étonné qu'elle soit congénitale (rappelons-nous le myxoedème et le diabète).

De même nous concevons facilement qu'elle rétrocede et finisse par s'amender à une période où se produit tout un bouleversement dans le fonctionnement des sécrétions internes et en particulier de l'hypophyse comme celui qui a lieu au voisinage de la puberté.

On admet aisément aussi qu'une phase d'hyperfonctionnement transitoire précède l'installation de l'équilibre normal et que, comme dans le cas de PARNASS et WAGNER, on puisse avoir successivement : un tableau de polycorie glycogénique, puis de diabète, puis un état physiologique normal.

Cet hypofonctionnement hypophysaire est-il primitivement glandulaire ou est-il secondaire à une lésion des centres mésencéphaliques présidant à son innervation : il est impossible croyons-nous de le dire étant donné l'étroite synergie fonctionnelle de ces deux organes.

Protocoles des Perfusions de sérums humains

EXPÉRIENCE N° 1. — 11 mai 1939.

Sérum adulte normal : M. L. Homme, 27 ans.

Grenouille normale : Poids 68 gr.

<i>Temps</i>	Glucose en mmg. % de perfusat Folin-WU
11 h. 10. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
11 h. 30. Perfusion d'insuline : deux fois. 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
12 h. 10. Perfusion de Locke Tyrode pur.	
15 h. 12. Prélèvement de l'échantillon A. Taux de sucre dans A.....	2,80
15 h. 21. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmg.	
15 h. 32. Prélèvement de l'échantillon I. Taux du sucre dans I	1,60
— Majoration obtenue dans la gly- cogénolyse	2,80 = 0,00
15 h. 50. Prélèvement de l'échantillon B. Taux du sucre dans B	2,80
16 h. 00. Perfusion du sérum M. L. : 5 cc. Dans 37,5 cc. de Locke Tyrode.	
16 h. 11. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmg.	
16 h. 22. Prélèvement de l'échantillon II. Taux du sucre dans II.....	7,40
— Majoration obtenue dans la gly- cogénolyse	2,80 = + 4,60
17 h. 00. Prélèvement de l'échantillon C. Taux du sucre dans C.....	2,80
17 h. 08. Perfusion de Préloban : 1/5 d'ampoule dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
17 h. 20. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmg.	
17 h. 31. Prélèvement de l'échantillon III. Taux du sucre dans III.....	6,00
— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	2,80 = + 3,20

EXPÉRIENCE N° 2. — 12 mai 1939.

Sérum adulte normal : S. L., femme, 27 ans.
Grenouille normale : Poids 78 grammes.

<i>Temps</i>	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
12 h. 20. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
12 h. 35. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
13 h. 10. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 23. Prélèvement de l'échantillon A.	
Taux de sucre dans A.....	7,40
15 h. 31. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 42. Prélèvement de l'échantillon I.	
Taux de sucre dans I.....	7,40
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	7,40 — 7,40 = 0,00
16 h. 02. Prélèvement de l'échantillon B.	
Taux de sucre dans B.....	6,20
16 h. 11. Perfusion du sérum S. L. : 10 cc. dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
16 h. 22. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 33. Prélèvement de l'échantillon II.	
Taux de sucre dans II.....	11
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	11 — 6,20 = 4,80
17 h. 10. Prélèvement de l'échantillon C.	
Taux de sucre dans C.....	7,40
17 h. 19. Perfusion de Préloban : 1/5 d'ampoule dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
17 h. 30. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 41. Prélèvement de l'échantillon III.	
Taux de sucre dans III.....	10
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	10 — 7,40 = 2,60

EXPÉRIENCE N° 3. — 23 mai 1940.

Sérum adulte normal : B., homme, 26 ans.

Grenouille normale : Poids 73 grammes.

Glucose en mmgr. %
de perfusat Folin-WU

Temps

12 h. 05.	Perfusion de Locke-Tyrode pur.		
12 h. 20.	Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.		
13 h. 00.	Perfusion de Locke-Tyrode pur.		
15 h. 17.	Prélèvement de l'échantillon A.		
	Taux de sucre dans A.....	7,40	
15 h. 26.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.		
15 h. 37.	Prélèvement de l'échantillon I.		
	Taux de sucre dans I.....	7,40	
	— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	7,40 — 7,40 =	0,00
15 h. 48.	Prélèvement de l'échantillon B.		
	Taux de sucre dans B.....	6,20	
15 h. 56.	Perfusion du sérum Bi. : 5 cc. dans 37,5 cc. de Locke-Tyrode.		
16 h. 07.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.		
16 h. 18.	Prélèvement de l'échantillon II.		
	Taux de sucre dans II.....	10	
	— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	10 — 6,20 = +	3,80
17 h. 01.	Prélèvement de l'échantillon C.		
	Taux de sucre dans C.....	7,40	
17 h. 09.	Perfusion de préloban : 1/5 d'ampoule, dans 75 cc. de Locke-Tyrode.		
17 h. 22.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.		
17 h. 33.	Prélèvement de l'échantillon III.		
	Taux de sucre dans III.....	9	
	— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	9 — 7,40 = +	1,60

EXPÉRIENCE N° 4. — 21 mai 1939.

Sérum adulte normal : Gi., homme de 35 ans.

Grenouille normale : Poids 72 grammes.

Glucose en mmgr. %
de perfusat Folin-WU

Temps

12 h. 20.	Perfusion de Locke-Tyrode pur.		
12 h. 30.	Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unités dans 75 cc. de Locke-Tyrode.		
13 h. 15.	Perfusion de Locke-Tyrode pur.		
15 h. 02.	Prélèvement de l'échantillon A.		
	Taux de sucre dans A.	1,60	
15 h. 15.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.		
15 h. 26.	Prélèvement de l'échantillon I.		
	Taux de sucre dans I.	1	
	— Majoration obtenue dans la glycogénolyse	1	— 1,60 = + 0,00
15 h. 40.	Prélèvement de l'échantillon B.		
	Taux de sucre dans B.	0,40	
15 h. 48.	Perfusion du sérum Gi. : 5 cc. dans 37,5 cc. de Locke-Tyrode.		
16 h. 00.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.		
16 h. 11.	Prélèvement de l'échantillon II.		
	Taux de sucre dans II.	4,20	
	— Majoration obtenue dans la glycogénolyse	4,20	— 0,40 = + 3,80
16 h. 50.	Prélèvement de l'échantillon C.		
	Taux de sucre dans C.	0,40	
16 h. 59.	Perfusion du sérum Gi. : 5 cc. dans 37,5 cc. de Locke-Tyrode.		
17 h. 10.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.		
17 h. 21.	Prélèvement de l'échantillon III.		
	Taux de sucre dans III.	3,60	
	— Majoration obtenue dans la glycogénolyse	3,60	— 0,40 = + 3,20

EXPÉRIENCE N° 5. — 24 mai 1939.

Sérum adulte normal : J. S., femme, 22 ans.

Grenouille normale. Poids 63 grammes.

Glucose en mmgr. %
de perfusat Folin-WU

Temps

12 h. 30.	Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
12 h. 45.	Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
13 h. 25.	Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
14 h. 44.	Prélèvement de l'échantillon A.	
	Taux de sucre dans A.....	7,40
14 h. 55.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 06.	Prélèvement de l'échantillon I.	
	Taux de sucre dans I.....	7,80
	— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	7,80 — 7,40 = + 0,40
15 h. 25.	Prélèvement de l'échantillon B.	
	Taux de sucre dans B.....	7,40
15 h. 33.	Perfusion du sérum J. S. : 5 cc. dans 37,5 cc. de Locke-Tyrode.	
15 h. 45.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 56.	Prélèvement de l'échantillon II.	
	Taux de sucre dans II.....	9
	— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	9 — 7,40 = + 1,60
16 h. 40.	Prélèvement de l'échantillon C.	
	Taux de sucre dans C.....	7,40
16 h. 48.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 59.	Prélèvement de l'échantillon III.	
	Taux de sucre dans III.....	7,40
	— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	7,40 — 7,40 = + 0,00

P.-S. Ici la réponse positive obtenue par le sérum est encadrée par deux réponses négatives lorsque manque l'hormone glycogénotrope.

EXPÉRIENCE N° 6. — 25 mai 1939.

Sérum adulte normale : A. H., femme, 23 ans.
Grenouille normale : Poids 70 grammes.

<i>Temps</i>	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
12 h. 15. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
12 h. 30. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke Tyrode.	
13 h. 10. Perfusion de Locke Tyrode pur.	
15 h. 04. Prélèvement de l'échantillon A.	
Taux de sucre dans A.....	10
15 h. 14. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 25. Prélèvement de l'échantillon I.	
Taux de sucre dans I.....	10
— Majoration obtenue dans la glycogéno- lyse	10 — 10 = + 0,00
16 h. 40. Prélèvement de l'échantillon B.	
Taux de sucre dans B.....	10
16 h. 00. Perfusion du sérum A. H. : 5 cc. dans 37,5 de Locke-Tyrode.	
16 h. 11. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 22. Prélèvement de l'échantillon II.	
Taux de sucre dans II.....	12
— Majoration obtenue dans la glycogéno- lyse	12 — 10 = + 2,00

EXPÉRIENCES N° 7 et N° 8. — 31 mai 1939.

Sérums adultes normaux : G. A., homme 36 ans.

Sérums adultes normaux : L. E. G., femme 23 ans.

Grenouille normale : poids 124 grammes.

Temps	Glucose en mmgr. % de perfusé Folio-WU
12 h. 45. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
12 h. 55. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
13 h. 35. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 05. Prélèvement de l'échantillon A. Taux de sucre dans A.	7,80
15 h. 14. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 25. Prélèvement de l'échantillon I. Taux de sucre dans I.	8,20
— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	8,20 — 7,80 = + 0,40
15 h. 45. Prélèvement de l'échantillon B. Taux de sucre dans B.	8,20
15 h. 52. Perfusion du sérum G. A. : 10 cc. dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
16 h. 03. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 14. Prélèvement de l'échantillon II. Taux de sucre dans II.	11
— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	11 — 8,20 = + 2,80

N° 8.

16 h. 55. Prélèvement de l'échantillon C. Taux de sucre dans C.	6,20
17 h. 03. Perfusion du sérum L. E. G. : 10 cc. dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
17 h. 14. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 25. Prélèvement de l'échantillon III. Taux de sucre dans III.	10
— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	10 — 6,20 = + 3,80

EXPÉRIENCES N° 9 et N° 10. — 26 mai 1939.

N° 9 : sérum S. P. : adulte normal homme 24 ans.

N° 10 : sérum B. O. : femme opérée la veille d'adénome hypophysaire.

Grenouille normale : poids 98 grammes.

<i>Temps</i>	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU		
12 h. 15. Perfusion de Locke Tyrode pur.			
12 h. 45. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.			
13 h. 20. Perfusion de Locke-Tyrode pur.			
16 h. 06. Prélèvement de l'échantillon A. Taux de sucre dans A.	5		
16 h. 19. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.			
16 h. 30. Prélèvement de l'échantillon I. Taux de sucre dans I.	5		
— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	5	— 5	= + 0,00
16 h. 50. Prélèvement de l'échantillon B. Taux de sucre dans B.	2,20		
16 h. 59. Perfusion du sérum S. P. normal : 10 cc. dans 75 cc. de Locke-Tyrode.			
17 h. 11. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.			
17 h. 22. Prélèvement de l'échantillon II. Taux de sucre dans II.	7,80		
— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	7,80	— 2,20	= + 5,60

N° 10.

18 h. 00. Prélèvement de l'échantillon C. Taux de sucre dans C.	2,80		
18 h. 10. Perfusion du sérum B. O. : 10 cc. dans 75 cc. L-T (Adénome hypophysaire).			
18 h. 21. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.			
18 h. 32. Prélèvement de l'échantillon III. Taux de sucre dans III.	7,40		
— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	7,40	— 2,80	= + 4,60

EXPÉRIENCE N° 11. — 23 novembre 1938.

Sérum de S. C., femme (acromégalie + glycosurie) 55 ans.

Grenouille hypophysectomisée : Poids 82 grammes.

<i>Temps</i>	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-Wu
15 h. 41. Prélèvement de l'échantillon A. Taux de sucre dans A.....	1,80
15 h. 50. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 01. Prélèvement de l'échantillon I. Taux de sucre dans I.....	2,08
— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	2,08 — 2,80 = + 0,28
16 h. 15. Perfusion du sérum S. C. : 20 cc. pour 150 cc. de L-T (Acromégalie + Gly- cosurie).	
16 h. 30. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 41. Prélèvement de l'échantillon II. Taux de sucre dans II.....	3,88
— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	3,88 — 1,80 = + 2,08

EXPÉRIENCE N° 12. — 24 novembre 1938.

Sérum de S. C., acromégalie + glycosurie.

Grenouille hypophysectomisée poids : 126 grammes.

Temps	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
10 h. 55. Prélèvement de l'échantillon A.	
Taux de sucre dans A.	2,48
11 h. 06. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
11 h. 17. Prélèvement de l'échantillon I.	
Taux de sucre dans I.	2,48
— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	2,48 — 2,48 = + 0,00
14 h. 42. Prélèvement de l'échantillon B.	
Taux de sucre dans B.	1,28
11 h. 50. Perfusion du sérum S. C. : 20 cc. dans 150 cc. L-T (acromégalie + glycosurie) gardé 24 heures à la glacière.	
12 h. 06. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
12 h. 17. Prélèvement de l'échantillon II.	
Taux de sucre dans II.	3,68
— Majoration de la glycogénolyse....	3,68 — 1,28 = + 2,40

EXPÉRIENCE N° 13. — 15 mars 1939.

Sérum de S. C. (acromégalie + diabète hypophysaire, acidose + glycémie à 3 grammes).

Grenouille normale : poids ,105 grammes.

Temps	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
9 h. 50. Perfusion de Locke Tyrode pur.	
10 h. 39. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
11 h. 35. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 22. Prélèvement de l'échantillon A. Taux de sucre dans A. 7,40	
15 h. 34. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 45. Prélèvement de l'échantillon I. Taux de sucre dans I. 7,40 — Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	7,40 — 7,40 = + 0,00
16 h. 15. Prélèvement de l'échantillon B. Taux de sucre dans B. 7,80	
16 h. 24. Perfusion du sérum S. C. : 10 cc. dans 75 cc. de L-T (diabète hypophysaire). Lenteur de la traversée du liquide, on doit augmenter considérablement la pression.	
16 h. 42. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 53. Prélèvement de l'échantillon II. Taux de sucre dans II. 15,40 — Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	15,40 — 7,80 = + 7,60
17 h. 35. Prélèvement de l'échantillon C. Taux de sucre dans C. 7,80	
17 h. 45. Perfusion de préloban : 1/5 d'ampoule dans 65 cc. de Locke-Tyrode.	
18 h. 00. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
18 h. 11. Prélèvement de l'échantillon III. — Taux de sucre dans III. 10 — Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	10 — 7,80 = + 2,20

EXPÉRIENCE N° 14. — 1^{er} mars 1939.

Sérum de C. H. : acromégalie = femme.

Grenouille normale.

<i>Temps</i>	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
10 h. 00. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
10 h. 40. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
11 h. 25. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 09. Prélèvement de l'échantillon A.	
Taux de sucre dans A.....	7,40
15 h. 18. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 29. Prélèvement de l'échantillon I.	
Taux de sucre dans I.....	7,80
— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	7,80 — 7,40 = + 0,40
15 h. 44. Perfusion du sérum C. H. : 10 cc. dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
16 h. 04. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 15. Prélèvement de l'échantillon II.	
Taux de sucre dans II.....	13
— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	13 — 7,80 = + 5,20
16 h. 55. Prélèvement de l'échantillon C.	
Taux de sucre dans C.....	7,80
17 h. 05. Perfusion de préloban 1/5 d'ampoule dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
17 h. 23. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 34. Prélèvement de l'échantillon III.	
Taux de sucre dans III.....	11
— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	11 — 7,80 = + 3,20

EXPÉRIENCE N° 15. — 22 mars 1939.

Sérum C. H. : acromégalie 1 mois après intervention dans la région hypophysaire.

Grenouille normale : Poids 84 grammes.

<i>Temps</i>	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
9 h. 50. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
10 h. 30. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
11 h. 05. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 24. Prélèvement de l'échantillon A. Taux de sucre dans A.....	4,20
15 h. 33. Injection d'adrénaline ; 1 millionième de mmgr.	
15 h. 44. Prélèvement de l'échantillon I Taux de sucre dans I	4,20
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse.....	4,20 — 4,20 = + 0,00
16 h. 08. Prélèvement de l'échantillon B. Taux de sucre dans B	6,20
16 h. 17. Perfusion du sérum C. H. : 10 cc. dans 75 cc. de L-T (Acromégalie).	
16 h. 28. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 39. Prélèvement de l'échantillon II. Taux de sucre dans II	9
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	9 — 6,20 = + 2,80
17 h. 15. Prélèvement de l'échantillon C. Taux de sucre dans C	4,20
17 h. 23. Perfusion de Préloban : 1/5 d'ampoule dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
17 h. 36. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 47. Prélèvement de l'échantillon III. Taux de sucre dans III	6,20
— Majoration obtenue dans la glycogé- — génolyse.....	6,20 — 4,20 = + 2,00

EXPÉRIENCE N° 16. — 3 décembre 1938.

Sérum de B. A. : femme atteinte Basedow grave.
Grenouille normale de 100 grammes.

<i>Temps</i>	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
9 h. 30. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
11 h. 00. Perfusion d'insuline :	
11 h. 45. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 40. Prélèvement de l'échantillon A.	
Taux de sucre dans A.	
15 h. 55. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 06. Prélèvement de l'échantillon I.	
Taux de sucre dans I.	
— Majoration obtenue dans la glycogénolyse	— + 0,68
16 h. 40. Prélèvement de l'échantillon B.	
Taux de sucre dans B.	
16 h. 48. Perfusion du sérum de B. A. : 10 cc. dans 75 cc. de L-T (Basedow grave).	
17 h. 07. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 18. Prélèvement de l'échantillon II.	
Taux de sucre dans II	
— Majoration obtenue dans la glycogénolyse	= + 2,68

EXPÉRIENCE N° 17. — 1^{er} Février 1939.

Sérum de L. M. : Tumeur hypophysaire (récidive).
Grenouille hypophysectomisée : 133 grammes.

<i>Temps</i>	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
10 h. 25. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
11 h. 55. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
12 h. 40. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 40. Prélèvement de l'échantillon A. Taux de sucre dans A.....	7,40
15 h. 49. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 00. Prélèvement de l'échantillon I. Taux de sucre dans I.	7,40
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse.....	7,40 — 7,40 = + 0,00
16 h. 31. Prélèvement de l'échantillon B. Taux de sucre dans B.....	6,20
16 h. 40. Perfusion du sérum L. M. : 5 cc. dans 75 cc. de Locke-Tyrode (Tumeur hypo- physaire).	
16 h. 58. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 09. Prélèvement de l'échantillon II. Taux de sucre dans II.	8,40
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse :	8,40 — 7,40 = + 2,00

EXPÉRIENCE N° 18.

Sérum T. O. : Hépatomégalie isolée chez un nourrisson.
Grenouille normale de 99 grammes.

<i>Temps</i>	<i>Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU</i>
15 h. 00. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 28. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
15 h. 45. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
16 h. 00. Prélèvement de l'échantillon A. Taux de sucre dans A.	6,20
16 h. 08. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 20. Prélèvement de l'échantillon I. Taux de sucre dans I.	6,20.
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	6,20 — 6,20 = + 0,00
16 h. 40. Prélèvement de l'échantillon B. Taux de sucre dans B.	6,20
16 h. 48. Perfusion du sérum T. O. : 10 cc. dans 75 cc. de L-T (hépatomégalie isolée un nourrisson).	
17 h. 05. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 16. Prélèvement de l'échantillon II. Taux de sucre dans II.	8,20
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	8,20 — 6,20 = + 2,00
17 h. 40. Prélèvement de l'échantillon C. Taux de sucre dans C.	4,20
17 h. 49. Perfusion de préloban : 1/5 d'ampoule dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
18 h. 04. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
18 g. 15. Prélèvement de l'échantillon III. Taux de sucre dans III.	8,20
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	8,20 — 4,20 = + 4,00

EXPÉRIENCE N° 19. — 14 juin 1939.

Sérum de K. M. : hépatomégalie isolée chez un nourrisson.
Grenouille normale de 145 grammes.

EXPÉRIENCE N° 20. — Femme atteinte de cancer du sein.

<i>Temps</i>			Glucose en mmgr. % de perfusât Folin WU
12 h. 30.	Perfusion de Locke-Tyrode pur.		
12 h. 45.	Perfusion insuline : 0,3 puis 0,2 dans 75 cc. de Locke-Tyrode.		
13 h. 30.	Perfusion de Locke-Tyrode pur.		
16 h. 00.	Prélèvement de l'échantillon A.		
	Taux de sucre dans A.....	9	
16 h. 09.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.		
16 h. 20.	Prélèvement de l'échantillon I.		
	Taux de sucre dans I.....	9	
	— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	9	— 9 = + 0,00
16 h. 35.	Prélèvement de l'échantillon B.		
	Taux de sucre dans B.....	10	
16 h. 43.	Perfusion du sérum K. M. : 5 cc. dans 37,5 cc. L-T (Hépatomégalie isolée chez un nourrisson de 18 mois.		
16 h. 55.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.		
17 h. 06.	Prélèvement de l'échantillon II.		
	Taux de sucre dans II.....	13	
	— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	13	— 10 = + 3,00

EXPÉRIENCE N° 20

17 h. 30.	Prélèvement de l'échantillon C.		
	Taux de sucre dans C.....	11	
17 h. 37.	Perfusion du sérum : 1 cc. dans 37,5 cc. L-T (femme atteinte de cancer du sein).		
17 h. 48.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.		
17 h. 59.	Prélèvement de l'échantillon III.		
	Taux de sucre dans III.....	16,60	
	— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse.....	16,60	— 11 = + 5,60

EXPÉRIENCE N° 21. — 9 mars 1939.

Sérum de B. J. P. : nanisme rénal, hépatomégalie et glucosurie.

Grenouille normale : Poids 55 grammes.

<i>Temps</i> —	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU —
11 h. 45. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
12 h. 06. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
12 h. 45. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 21. Prélèvement de l'échantillon A. Taux de sucre dans A	4,20
15 h. 30. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 41. Prélèvement de l'échantillon I. Taux de sucre dans I	5
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	5 — 4,20 = + 0,80
16 h. 03. Prélèvement de l'échantillon B. Taux de sucre dans B	2,20
16 h. 11. Perfusion du sérum B. J.P. : 5 cc. 37,5 cc. L-T (nanisme rénal, hépatomégalie et glycosurie.	
16 h. 20. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 32. Prélèvement de l'échantillon II. Taux de sucre dans II	7,80
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	7,80 — 2,20 = + 5,60

EXPÉRIENCE N° 22. — 29 mars 1939.

Sérum de B. JP. : Nanisme rénal, hépatomégalie et glycosurie.
Grenouille normale : Poids 87 grammes.

Temps	Glucosé en mmgr. % de perfusat Folin-WU		
10 h. 20. Perfusion de Locke-Tyrode pur.			
11 h. 00. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.			
12 h. 00. Perfusion de Locke-Tyrode pur.			
15 h. 20. Prélèvement de l'échantillon A. Taux de sucre dans A 5			
15 h. 28. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.			
15 h. 39. Prélèvement de l'échantillon I. Taux de sucre dans I..... 5 — Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse 5 — 5 = + 0,00			
16 h. 07. Prélèvement de l'échantillon B. Taux de sucre dans B 3,60			
16 h. 15. Perfusion du sérum de B. JP. : 7 cc. dans 52 cc. L-T (nanisme rénal, hépato- mégalie et glycosurie).			
16 h. 27. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.			
16 h. 38. Prélèvement de l'échantillon II. Taux de sucre dans II 8,20 — Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse 8,20 — 3,60 = + 4,60			
17 h. 19. Prélèvement de l'échantillon C. Taux de sucre dans C 6,20			
17 h. 28. Perfusion de préloban : 1/5 d'ampoule dans 75 cc. de Locke-Tyrode.			
17 h. 44. Injection d'adrénaline ; 1 millionième de mmgr.			
17 h. 55. Prélèvement de l'échantillon III. Taux de sucre dans III 7,80 — Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse..... 7,80 — 6,20 = + 1,60			

EXPÉRIENCE N° 23. — 5 juillet 1939.

Sérum D. R. : vomissements acétonémiques.

EXPÉRIENCE N° 24.

Sérum S. M. : adulte normal.

Grenouille normale : poids 99 grammes.

Foie 2,80 gr.

Temps

Glucose en mmgr. %
de perfusat Folin-WU

12 h. 05.	Perfusion de Locke Tyrode pur.		
12 h. 20.	Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.		
13 h. 00.	Perfusion de Locke-Tyrode pur.		
15 h. 15.	Prélèvement de l'échantillon A.		
	Taux de sucre dans A.	6,20	
15 h. 25.	Perfusion de sérum D. R. : 0,5 cc. dans 75 cc. L-T : (vomissements acétonémiques).		
15 h. 42.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.		
15 h. 53.	Prélèvement de l'échantillon I.		
	Taux de sucre dans I.	6,20	
	— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	6,20 — 6,20 = + 0,00	
16 h. 05.	Prélèvement de l'échantillon B.		
	Taux de sucre dans B.	7,40	
16 h. 12.	Perfusion de sérum D. R. : 5 cc. dans 40 cc. L-T (vomis. acét.).		
16 h. 24.	Injection d'adrénaline : 1 millionième mmgr.		
16 h. 35.	Prélèvement de l'échantillon II.		
	Taux de sucre dans II.	13	
	— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	13 — 7,40 = + 5,60	

EXPÉRIENCE N° 24.

17 h. 00.	Prélèvement de l'échantillon C.		
	Taux de sucre dans C.	10	
17 h. 08.	Perfusion de sérum S. M. : 5 cc. dans 40 cc. L-T (adulte normal).		
17 h. 48.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.		
17 h. 29.	Prélèvement de l'échantillon III.		
	Taux de sucre dans III.	13	
	— Majoration obtenue dans la glyco- génolyse	13 — 10 = + 3,00	

EXPÉRIENCE N° 25. — 29 juin 1939.

Sérum D. R. : vomissements acétonémiques 4 jours après une crise avortée.
Grenouille normale de 100 grammes. Foie : 1,86 gr.

<i>Temps</i>	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
12 h. 15. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
12 h. 35. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
13 h. 15. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 10. Prélèvement de l'échantillon A.	
Taux de sucre dans A.....	7,40
15 h. 20. Perfusion de sérum D. R. : 1/10 cc. dans 40 cc. de L-T (Vomissements acétoné- miques 4 jours après une crise avortée).	
15 g. 34. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 45. Prélèvement de l'échantillon I.	
Taux de sucre dans I.....	7,80
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse.....	7,80 — 7,40 = + 0,40
16 h. 10. Prélèvement de l'échantillon B.	
Taux de sucre dans B.....	7,40
16 h. 18. Perfusion du sérum de D. R. : 3 cc. dans 40 cc. de L-T.	
16 h. 31. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 42. Prélèvement de l'échantillon II.	
Taux de sucre dans II.....	7,80
— Majoration obtenue dans la glycogé- génolyse.....	7,80 — 7,40 = + 0,40

EXPÉRIENCE N° 26. — 1^{er} juin 1939.

Sérum M. L. : adulte normal, recherche de la quantité minima efficace.
Grenouille normale : Poids 114 grammes.

<i>Temps</i>	<i>Glucose en mmgr. % de perfusât Folin-WU</i>	
11 h. 40. Perfusion de Locke-Tyrode pur.		
12 h. 28. Perfusion d'insuline : deux fois. 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.		
13 h. 20. Perfusion de Locke-Tyrode pur.		
15 h. 05. Prélèvement de l'échantillon A.		
Taux de sucre dans A	5	
15 h. 15. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.		
15 h. 26. Prélèvement de l'échantillon I.		
Taux de sucre dans I	4,20	
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	4,20	— 5 = + 0,00
15 h. 50. Prélèvement de l'échantillon B.		
Taux de sucre dans B	4,20	
16 h. 02. Perfusion de sérum M. L. : 1/100 cc. dans 40 cc. L.-T. (adulte normal)		
16 h. 17. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.		
16 h. 28. Prélèvement de l'échantillon II.		
Taux de sucre dans II	5	
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	5	— 4,20 = + 0,80
17 h. 17. Prélèvement de l'échantillon C.		
Taux de sucre dans C	2,80	
17 h. 27. Perfusion du sérum M. L. : 1/10 cc. dans 40 cc. L.-T (adulte normal).		
17 h. 41. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.		
17 h. 52. Prélèvement de l'échantillon III.		
Taux de sucre dans III	4,20	
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	4,20	— 2,80 = + 1,40

EXPÉRIENCE N° 27. — 13 juin 1939.

Sérum M. L. adulte normal recherche de la quantité minima efficace.

Grenouille normale : Poids 118 grammes.

<i>Temps</i>		Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
12 h. 15.	Perfusion de Locke Tyrode pur.	
12 h. 30.	Perfusion d'insuline : 0,3 cc. 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
13 g. 10.	Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 10.	Prélèvement de l'échantillon A.	
	Taux de sucre dans A.....	9
15 h. 18.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 29.	Prélèvement de l'échantillon I.	
	Taux de sucre dans I.....	8,20
	— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse.....	8,20 — 9 = + 0,00
15 h. 45.	Prélèvement de l'échantillon B.	
	Taux de sucre dans B.....	11
15 h. 54.	Perfusion du sérum M. L. : 1/100 cc. dans 40 cc. L-T (adulte normal).	
16 h. 11.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de de mmgr.	
16 h. 22.	Prélèvement de l'échantillon II.	
	Taux de sucre dans II.....	12
	— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse.....	12 — 11 = + 1,00
17 h. 00.	Prélèvement de l'échantillon C.	
	Taux de sucre dans C.....	10
17 h. 08.	Perfusion du sérum M. L. : 1/10 cc. dans 40 cc. L-T (adulte normal).	
17 h. 20.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 31.	Prélèvement de l'échantillon III.	
	Taux de sucre dans III.....	12
	— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse.....	12 — 10 = + 2,00

EXPÉRIENCE N° 28. — 2 février 1939.

Préloban « Bayer » (absence de sucre vérifiée par Folin-WU).

Grenouille normale : Poids : 97 grammes.

<i>Temps</i>	<i>Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU</i>
9 h. 45. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
11 h. 15. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
12 h. 00. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 23. Prélèvement de l'échantillon A Taux de sucre dans A.....	4,20
15 h. 30. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 41. Prélèvement de l'échantillon I. Taux de sucre dans I.....	4,20
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	4,20 — 4,20 = + 0,00
16 h. 00. Prélèvement de l'échantillon B. Taux de sucre dans B.....	4,20
16 h. 09. Perfusion de préloban : 1/50 d'ampoule dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
16 h. 21. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 32. Prélèvement de l'échantillon II. Taux de sucre dans II.....	4,20
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	4,20 — 4,20 = + 0,00
17 h. 00. Prélèvement de l'échantillon C. Taux de sucre dans C.....	2,80
17 h. 09. Perfusion de préloban : 1/10 d'ampoule dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
17 h. 23. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 34. Prélèvement de l'échantillon III. Taux de sucre dans III.....	4,20
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	4,20 — 2,80 = + 1,40

EXPÉRIENCE N° 29. — 8 juin 1939.

Sérum de L. E. : femme ayant accouché la veille. 30 ans.

Grenouille normale : Poids 130 grammes.

Glucose en mmgr. %
de perfusat Folin-WU

Temps

12 h. 45.	Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
13 h. 15.	Perfusion d'insuline : deux fois.	
13 h. 15.	Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
13 h. 50.	Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 50.	Prélèvement de l'échantillon A.	
	Taux de sucre dans A.	7,80
16 h. 00.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 11.	Prélèvement de l'échantillon I.	
	Taux de sucre dans I.	8,20
	— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	8,20 — 7,80 = + 0,40
16 h. 30.	Prélèvement de l'échantillon B.	
	Taux de sucre dans B.	7,80
16 h. 39.	Perfusion du sérum de L. E. : 2 cc. 5 dans 20 cc. de L-T (accouchée).	
16 h. 46.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 57.	Prélèvement de l'échantillon II.	
	Taux de sucre dans II.	15,40
	— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	15,40 — 7,80 = + 7,60

EXPÉRIENCE N° 29 bis.

17 h. 30.	Prélèvement de l'échantillon C.	
	Taux de sucre dans C.	9,00
17 h. 39.	Perfusion de sérum de M. L. : 2 cc. 5 dans 20 cc. L-T (adulte normal).	
17 h. 48.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 59.	Prélèvement de l'échantillon III.	
	Taux de sucre dans III.	16,60
	— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	16,60 — 9 = + 7,60

EXPÉRIENCE N° 30. — 9 juin 1939.

Sérum de L. E. : femme ayant accouché l'avant-veille.
Grenouille normale : Poids 130 grammes.

<i>Temps</i>	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
12 h. 30. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
12 h. 50. Perfusion d'insuline : 0,3 et 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
13 h. 30. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 55. Prélèvement de l'échantillon A.	
Taux de sucre dans A	9
16 h. 05. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 16. Prélèvement de l'échantillon I	
Taux de sucre dans I	9
— Majoration obtenue dans la glycogéno- lyse	9,6 — 9 = + 0,00
16 h. 33. Prélèvement de l'échantillon B.	
Taux de sucre dans B	10
16 h. 44. Perfusion du sérum de L. E. : 1/1000 cc. dans 40 cc. L-T (accouchée).	
16 h. 59. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 10. Prélèvement de l'échantillon II.	
Taux de sucre dans II	8,20
— Majoration obtenue dans la glycogéno- lyse	8,20 — 10 = + 0,00
17 h. 38. Prélèvement de l'échantillon C.	
Taux de sucre dans C	7,40
17 h. 50. Perfusion du sérum de L. E. : 1/100 cc. dans 40 cc. de L-T (accouchée).	
18 h. 01. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
18 h. 12. Prélèvement de l'échantillon III.	
Taux de sucre dans III	9
— Majoration obtenue dans la glycogé- lyse	9 — 7,40 = + 1,60

P. S. — Le sérum de cette accouchée récente est actif à une dose moindre que le sérum normal.

EXPÉRIENCE N° 31. — 16 avril 1940.

Sérum de M. E. : nouveau-né né à terme à 11 h. 10 du matin le jour même.
Grenouille normale.

EXPÉRIENCE N° 32 : Adulte normal.

<i>Temps</i>	Glucose en mmgr. % de perfusat Fölin-WU
9 h. 00. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
14 h. 00. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
14 h. 40. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
16 h. 35. Prélèvement de l'échantillon A.	
Taux de sucre dans A.	7,40
16 h. 44. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 55. Prélèvement de l'échantillon I.	
Taux de sucre dans I.	7,40
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	7,40 — 7,40 = + 0,00
17 h. 07. Prélèvement de l'échantillon B.	
Taux de sucre dans B.	7,40
17 h. 15. Perfusion du sérum de M. E. : 1/10 cc. dans 75 cc. L.-T (nouveau-né à terme).	
17 h. 28. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 39. Prélèvement de l'échantillon II.	
Taux de sucre dans II.	9,20
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	9,20 — 7,40 = + 1,80
18 h. 10. Prélèvement de l'échantillon C.	
Taux de sucre dans C.	6,20
18 h. 17. Perfusion du sérum de D. E. : 1/10 cc. dans 75 cc. L.-T (homme adulte nor- mal).	
18 h. 27. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
18 h. 38. Prélèvement de l'échantillon III.	
Taux de sucre dans III.	7,80
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	7,80 — 6,20 = + 1,60

EXPÉRIENCE N° 33. — 2 juin 1939.

Sérum de A. L. (nouveau-né, né à terme le jour même à 8 h. 50 pesant 3. 500 gr.).
Grenouille normale : Poids 140 grammes.

EXPÉRIENCE N° 34. — Sérum D. H. : femme normale 21 ans.

<i>Temps</i>		Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
12 h. 20.	Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
12 h. 40.	Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
13 h. 15.	Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 15.	Prélèvement de l'échantillon A.	
	Taux de sucre dans A.	6,20
15 h. 25.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 36.	Prélèvement de l'échantillon I.	
	Taux de sucre dans I.	5
	— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	5 — 6,20 = + 0,00
15 h. 55.	Prélèvement de l'échantillon B.	
	Taux de sucre dans B.	7,40
16 h. 03.	Perfusion du sérum de A. L. : 10 cc. dans 75 cc. L-T (nouveau-né à terme).	
16 h. 14.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 25.	Prélèvement de l'échantillon II.	
	Taux de sucre dans II.	9
	— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	9 — 7,40 = + 1,60
	75 cc. L-T (adulte normale).	
17 h. 05.	Prélèvement de l'échantillon C.	
	Taux de sucre dans C.	7,40
17 h. 13.	Perfusion du sérum de D. H. : 10 cc. dans 75 cc. L-T (adulte normale).	
17 h. 25.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 36.	Prélèvement de l'échantillon III.	
	Taux de sucre dans III.	10
	— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	10 — 7,40 = + 2,60

EXPÉRIENCE N° 35. — 7 juillet 1939.

Sérum de M. A. : nouveau-né, né à terme le jour même à 13 heures.

Grenouille normale : Poids 108 grammes.

<i>Temps</i>	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
10 h. 05. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
10 h. 20. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
11 h. 05. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 00. Prélèvement de l'échantillon A.	
Taux de sucre dans A.	7,40
15 h. 12. Perfusion du sérum de M. A. : 1/10 cc. dans 40 cc. de L-T (nouveau-né à terme).	
15 h. 25. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 36. Prélèvement de l'échantillon I.	
Taux de sucre dans I.	10
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	10 — 7,40 = + 2,60
15 h. 50. Prélèvement de l'échantillon B.	
Taux de sucre dans B.	7,80
15 h. 59. Perfusion du sérum de M. A. : 0,5 cc. dans 40 cc. L-T (nouveau-né à terme).	
16 h. 11. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 22. Prélèvement de l'échantillon II.	
Taux de sucre dans II.	11
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	11 — 7,80 = + 3,20

EXPÉRIENCE N° 35 bis.

16 h. 50. Prélèvement de l'échantillon C.	
Taux de sucre dans C.	8,20
17 h. 00. Perfusion du sérum M. L. : 0,5 cc. dans 40 cc. L-T (adulte normal).	
17 h. 13. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 24. Prélèvement de l'échantillon III.	
Taux de sucre dans III.	12
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	12 — 8,20 = + 3,80

EXPÉRIENCE N° 39. — 15 février 1939.

Sérum de Beu. J. : Polycorie glycogénique.
Grenouille normale : Poids 155 grammes.

<i>Temps</i>	<i>Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU</i>
9 h. 40. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
10 h. 30. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
11 h. 20. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
12 h. 02. Prélèvement de l'échantillon A.	
Taux de sucre dans A.....	7,80
12 h. 11. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
12 h. 22. Prélèvement de l'échantillon I.	
Taux de sucre dans I.....	7,80
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	7,80 — 7,80 = + 0,00
15 h. 48. Prélèvement de l'échantillon B	
Taux de sucre dans B.....	5
16 h. 01. Perfusion d'un extrait hypophysaire K 1 cc. dans 75 cc. de L-T.	
16 h. 17. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 28. Prélèvement de l'échantillon II.	
Taux de sucre dans II.....	7,40
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	7,40 — 5 = + 2,40

EXPÉRIENCE N° 39 bis.

16 h. 56. Prélèvement de l'échantillon C.	
Taux de sucre dans C.....	6,20
17 h. 06. Perfusion du sérum Beu. J. : 3, 5 cc. dans 24 cc. de L-T (Polycérie G.).	
17 h. 12. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 23. Prélèvement de l'échantillon III.	
Taux de sucre dans III.....	7,80
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	7,80 — 6,20 = + 1,60

P.-S. — Noter la persistance de l'effet de l'extrait perfusé en premier qui pro-
voque une réponse lors de la seconde perfusion dont le sérum s'est révélé par
ailleurs inactif.

EXPÉRIENCE N° 40. — 17 février 1933.

Sérum de Beu. J. : Polycorie Glycogénique.

<i>Temps</i>	Glucose en mm5. % de perfusat Folin-WU
10 h. 50. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
11 h. 30. Perfusion d'insuline : une fois 0,5 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
11 h. 50. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
12 h. 12. Prélèvement de l'échantillon A.	
Taux de sucre dans A.	7,80
12 h. 20. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
12 h. 31. Prélèvement de l'échantillon I.	
Taux de sucre dans I.	7,40
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	7,40 — 7,80 = + 0,00
15 h. 52. Prélèvement de l'échantillon B.	
Taux de sucre dans B.	7,80
16 h. 00. Perfusion de sérum Beu. J. : 5 cc. dans 35 cc. L-T (Polycorie G.).	
16 h. 10. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 21. Prélèvement de l'échantillon II	
Taux de sucre dans II.	7,80
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	7,80 — 7,80 = + 0,00

EXPÉRIENCE N° 41. — Enfant normal. Ve

Grenouille hypophysectomisée : Poids 86 grammes.

16 h. 45. Prélèvement de l'échantillon C.	
Taux de sucre dans C.	5
16 h. 57. Perfusion de sérum : 5 cc. dans 35 cc. L-T (enfant nor. Ve.).	
17 h. 06. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 17. Prélèvement de l'échantillon III.	
Taux de sucre dans III.	7,80
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	7,80 — 5 = + 2,80

EXPÉRIENCE N° 42. — 10 mai 1939.

Sérum Beu. J. : Polycorie glycogénique.
Grenouille normale : Poids 83 grammes.

<i>Temps</i>		Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
10 h. 40.	Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
11 h. 15.	Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
12 h. 00.	Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 27.	Prélèvement de l'échantillon A.	
	Taux de sucre dans A.	7,80
15 h. 37.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 48.	Prélèvement de l'échantillon I.	
	Taux de sucre dans I.	7,40
	— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	7,40 — 7,80 = - 0,40
16 h. 08.	Prélèvement de l'échantillon B.	
	Taux de sucre dans B.	7,80
16 h. 18.	Perfusion de sérum Beu. J. : 10 cc. dans 75 cc. L-T (Polycorie G).	
16 h. 32.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 43.	Prélèvement de l'échantillon II.	
	Taux de sucre dans II.	7,80
	— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	7,80 — 7,80 = + 0,00
17 h. 21.	Prélèvement de l'échantillon C.	
	Taux de sucre dans C.	7,80
17 h. 31.	Perfusion de préloban : 1/5 d'ampoule dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
17 h. 44.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 55.	Prélèvement de l'échantillon III.	
	Taux de sucre dans III.	11
	— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	11 — 7,80 = + 3,20

EXPÉRIENCE N° 43. — 11 janvier 1939.

Sérum Ga. I. : Polycorie glycéigénique.

Temps	Glucose en mmgr. % de perfusé Folin-WU
16 h. 10. Perfusion de Locke Tyrode pur.	
17 h. 02. Prélèvement de l'échantillon A.	
Taux de sucre dans A.	0,00
17 h. 02. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 22. Prélèvement de l'échantillon I.	
Taux de sucre dans L.	0,40
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	0,40 — 0,00 = + 0,40
17 h. 42. Prélèvement de l'échantillon B.	
Taux de sucre dans	1,00
17 h. 51. Perfusion de sérum G.A. I. : 10 cc. dans 70 cc. L-T (polycorie G).	
18 h. 04. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
18 h. 15. Prélèvement de l'échantillon II.	
Taux de sucre dans II.	1,00
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	1,00 — 1,00 = + 0,00

EXPÉRIENCE N° 44.

Sérum de H. O. : enfant atteint de néphrite. 12 ans.
Grenouille hypophysectomisée : Poids 130 grammes.

18 h. 32. Prélèvement de l'échantillon C.	
Taux de sucre dans C.	1,00
18 h. 40. Perfusion de sérum H. O. : 10 cc. dans 70 cc. L-T (néphrite).	
18 h. 53. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
19 h. 04. Prélèvement de l'échantillon III.	
Taux de sucre dans III.	7,40
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	7,40 — 1,00 = + 6,40

P.-S. — Noter la forte réponse obtenue à la seconde perfusion témoignant des capacités réactionnelles de la grenouille.

EXPÉRIENCE N° 45. 5 mai 1939.

Sérum GA. I. : Polycorie glycogénique.
Grenouille normale : Poids 85 grammes.

<i>Temps</i>	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
11 h. 20. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
11 h. 45. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
12 h. 20. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 26. Prélèvement de l'échantillon A. Taux de sucre dans A.	4,20
15 h. 34. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 45. Prélèvement de l'échantillon I. Taux de sucre dans I.	4,20
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	4,20 — 4,20 = + 0,00
16 h. 15. Prélèvement de l'échantillon B. Taux de sucre dans B.	2,80
16 h. 23. Perfusion de sérum Ga. I. : 6 cc. dans 75 cc. L-T (Polycorie G).	
16 h. 44. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 55. Prélèvement de l'échantillon II. Taux de sucre dans II.	3,60
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	3,60 — 2,80 = + 0,80
17 h. 30. Prélèvement de l'échantillon C. Taux de sucre dans C.	2,80
17 h. 39. Perfusion de Péloban : 1/5 d'ampoule dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
17 h. 56. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
18 h. 07. Prélèvement de l'échantillon III. Taux de sucre dans III.	4,20
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	4,20 — 2,80 = + 1,40

EXPÉRIENCE N° 46. — 30 juin 1939.

Sérum de la malade du P^r Van Creveld
Grenouille normale : Poids 120 grammes.

<i>Temps</i>	<i>Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-Wu</i>	
12 h. 30. Perfusion de Locke-Tyrode pur.		
12 h. 45. Perfusion d'insuline : 0,3 et 0,2 dans 75 cc. de Locke-Tyrode.		
13 h. 30. Perfusion de Locke-Tyrode pur.		
15 h. 30. Prélèvement de l'échantillon A.		
Taux de sucre dans A.....	10	
15 h. 41. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.		
15 h. 52. Prélèvement de l'échantillon I.		
Taux de sucre dans I.....	8,20	
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	8,20 — 10 = + 0,00	
16 h. 08. Prélèvement de l'échantillon B.		
Taux de sucre dans B.....	10	
16 h. 18. Perfusion du sérum : 4 cc. dans 40 cc. L-T (sérum prélevé la veille à 9 h. 30 à Am- sterdam).		
16 h. 30. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.		
16 h. 41. Prélèvement de l'échantillon II.		
Taux de sucre dans II.....	10	
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	10 — 10 = + 0,00	

EXPÉRIENCE N° 46 bis.

17 h. 20. Prélèvement de l'échantillon C.		
Taux de sucre dans C.....	10	
17 h. 32. Perfusion du sérum M. L. : 4 cc. dans 40 cc. L-T (adulte nor.).		
17 h. 45. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.		
17 h. 56. Prélèvement de l'échantillon III.		
Taux de sucre dans III.....	13	
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	13 — 10 = + 3,00	

Protocoles
des perfusions de sérums de chiens

EXPÉRIENCE N° 47. — 15 juin 1939.

Sérum chien A (normal).

Grenouille normale : Poids 108 grammes.

Glucosé en mmgr. %
de perfusat Folin-WU

Temps

12 h. 10.	Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
12 h. 35.	Perfusion d'insuline : 0,3 puis 0,2 unité dans dans 75 cc. Locke-Tyrode.	
13 h. 15.	Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 15.	Prélèvement de l'échantillon A.	
	Taux de sucre dans A.....	10
15 h. 26.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 37.	Prélèvement de l'échantillon I.	
	Taux de sucre dans I.....	9
	— Majoration obtenue dans la glycogéno- lyse	9 — 10 = + 0,00
15 h. 50.	Prélèvement de l'échantillon B.	
	Taux de sucre dans B.....	10
15 h. 59.	Perfusion du sérum du chien A : 1/10 cc. dans 40 cc. de Locke-Tyrode.	
16 h. 10.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 21.	Prélèvement de l'échantillon II.	
	Taux de sucre dans II.....	11
	— Majoration obtenue dans la glycogéno- lyse	11 — 10 = + 1,00

EXPÉRIENCE N° 47 bis.

17 h. 00.	Prélèvement de l'échantillon C.	
	Taux de sucre dans C.....	10
17 h. 08.	Perfusion du sérum du chien A : 1 cc. dans 40 cc. de Locke-Tyrode.	
17 h. 17.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 28.	Prélèvement de l'échantillon III.	
	Taux de sucre dans III.....	12
	— Majoration obtenue dans la glycogéno- lyse	12 — 10 = + 2,00

EXPÉRIENCE N° 48. — 17 juin 1939.

Sérum chien B (normal).

Grenouille normale : Poids 126 grammes.

Temps		Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
12 h. 00.	Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
12 h. 15.	Perfusion d'insuline : 0,3 puis 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
12 h. 55.	Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 20.	Prélèvement de l'échantillon A.	
	Taux de sucre dans A.	10
15 h. 29.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 40.	Prélèvement de l'échantillon I.	
	Taux de sucre dans I.	10
	— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	10 — 10 = + 0,00
16 h. 00.	Prélèvement de l'échantillon B.	
	Taux de sucre dans B.	10
16 h. 10.	Perfusion de sérum du Chien B : 1/10 cc. dans 40 cc. de Locke-Tyrode.	
16 h. 24.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 35.	Prélèvement de l'échantillon II.	
	Taux de sucre dans II.	12
	— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	12 — 10 = + 2,00

EXPÉRIENCE N° 48 bis.

17 h. 05.	Prélèvement de l'échantillon C.	
	Taux de sucre dans C.	12
17 h. 15.	Perfusion de sérum du chien B : 3 cc. pour 40 cc. de L-T (sérum contenant beau- coup d'hémoglobine).	
17 h. 27.	Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 38.	Prélèvement de l'échantillon III.	
	Taux de sucre dans III.	16,60
	— Majoration obtenue dans la glycogéno- lyse	16,60 — 12 = + 4,60

EXPÉRIENCE N° 49. — 22 juin 1939.

Sérum de chienne C. (normale).

Grenouille normale : Poids 120 grammes.

Temps	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
12 h. 00. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
12 h. 15. Perfusion d'insuline : 0,25 puis 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
12 h. 55. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 15. Prélèvement de l'échantillon A. Taux de sucre dans A.	7,40
15 h. 23. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 34. Prélèvement de l'échantillon I. Taux de sucre dans I.	7,40
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	7,40 — 7,40 = + 0,00
15 h. 50. Prélèvement de l'échantillon B. Taux de sucre dans B.	7,40
15 h. 58. Perfusion du sérum fortement hémolysé de chienne C : 1/10 cc. dans 40 cc. de Locke-Tyrode.	
16 h. 09. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 20. Prélèvement de l'échantillon II. Taux de sucre dans II.	9
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	9,00 — 7,40 = + 1,60

EXPÉRIENCE N° 49 bis.

16 h. 55. Prélèvement de l'échantillon C. Taux de sucre dans C.	7,40
17 h. 03. Perfusion sérum chienne C : 3 cc. dans 40 cc. de Locke-Tyrode.	
17 h. 14. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 25. Prélèvement de l'échantillon III. Taux de sucre dans III.	10
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	10 — 7,40 = + 2,60

EXPÉRIENCE N° 50. — 26 juin 1939.

Sérum chienne C (normale).
Grenouille normale : Poids 148 grammes.

Temps	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
12 h. 20. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
12 h. 35. Perfusion d'insuline : 0,3 puis 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
13 h. 15. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 08. Prélèvement de l'échantillon A. Taux de sucre dans A.	7,80
15 h. 18. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 29. Prélèvement de l'échantillon I. Taux de sucre dans I.	7,80
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	7,80 — 7,80 = + 0,00
15 h. 45. Prélèvement de l'échantillon B. Taux de sucre dans B.	7,40
15 h. 55. Perfusion de sérum de chienne C : 1/10 cc. dans 40 cc. de Locke-Tyrode.	
16 h. 09. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 20. Prélèvement de l'échantillon II. Taux de sucre dans II.	10
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	10 — 7,40 = + 2,60

EXPÉRIENCE N° 50 bis.

17 h. 00. Prélèvement de l'échantillon C. Taux de sucre dans C.	6,20
17 h. 08. Perfusion de sérum de chienne C : 3 cc. dans 40 cc. de Locke-Tyrode.	
17 h. 19. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 30. Prélèvement de l'échantillon III. Taux de sucre dans III.	11
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	11 — 6,20 = + 4,80

EXPÉRIENCE N° 51. — 18 juillet 1939.

Sérum chien B (hypophysectomisé).

Grenouille normale : Poids 133 grammes.

<i>Temps</i>	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
11 h. 00. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
11 h. 30. Perfusion d'insuline : 0,3 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
12 h. 11. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 06. Prélèvement de l'échantillon A.	
Taux de sucre dans A.....	2,80
15 h. 14. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 25. Prélèvement de l'échantillon I.	
Taux de sucre dans I.....	2,80
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	2,80 — 2,80 = + 0,00
15 h. 45. Prélèvement de l'échantillon B.	
Taux de sucre dans B.....	3,60
15 h. 52. Perfusion de sérum de chien B : 1/10 cc. dans 40 cc. de Locke-Tyrode.	
16 h. 03. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr..	
16 h. 14. Prélèvement de l'échantillon II.	
Taux de sucre dans II.....	3,60
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	3,60 — 3,60 = + 0,00

EXPÉRIENCE N° 51 bis.

16 h. 35. Prélèvement de l'échantillon C.	
Taux de sucre dans C.....	4,20
16 h. 43. Perfusion de sérum de chien B : 3 cc. dans 40 cc. de Locke-Tyrode.	
16 h. 56. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 07. Prélèvement de l'échantillon III.	
Taux de sucre dans III.....	5
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	5 — 4,20 = + 0,80

P.-S. — Ici le chiffre de 0,80 entre dans la limite des erreurs imputables à l'expérience.

EXPÉRIENCE N° 52. — 22 juillet 1939.

Sérum chien B (hypophysectomisé).

Grenouille normale : Poids 115 grammes.

<i>Temps</i>	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
11 h. 10. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
11 h. 40. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
12 h. 30. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 18. Prélèvement de l'échantillon A.	
Taux de sucre dans A.....	7,80
15 h. 26. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 37. Prélèvement de l'échantillon I.	
Taux de sucre dans I.....	8,20
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	8,20 — 7,80 = + 0,40
15 h. 52. Prélèvement de l'échantillon B.	
Taux de sucre dans B.....	8,20
16 h. 00. Perfusion de sérum de chien B : 1/10 cc. dans 40 cc. de Locke-Tyrode.	
16 h. 11. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 22. Prélèvement de l'échantillon II.	
Taux de sucre dans II.....	8,20
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	8,20 — 8,20 = + 0,00

EXPÉRIENCE N° 52 bis.

16 h. 50. Prélèvement de l'échantillon C.	
Taux de sucre dans C.....	9
16 h. 58. Perfusion de sérum de chien B : 3 cc. dans 40 cc. de Locke-Tyrode.	
17 h. 10. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 21. Prélèvement de l'échantillon III.	
Taux de sucre dans III.....	8,30
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	8,20 — 9 = + 0,00

EXPÉRIENCE N° 53. — 21^e juillet 1939.

Sérum chienne C (hypophysectomisée).

Grenouille normale : Poids 112 grammes.

Temps	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
11 h. 25. Perfusion de Locke Tyrode pur.	
11 h. 45. Perfusion d'insuline : 0,3 puis 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
12 h. 30. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 23. Prélèvement de l'échantillon A.	
Taux de sucre dans A.....	7,40
15 h. 31. Injection adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 42. Prélèvement de l'échantillon I.	
Taux de sucre dans I.....	7,40
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	7,40 — 7,40 = + 0,00
16 h. 13. Prélèvement de l'échantillon B.	
Taux de sucre dans B.....	7,80
16 h. 21. Perfusion de sérum de chienne C : 1/10 cc. dans 40 cc. de Locke-Tyrode.	
16 h. 33. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 44. Prélèvement de l'échantillon II.	
Taux de sucre dans II.....	6,20
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	6,20 — 7,80 = + 0,00

EXPÉRIENCE N° 53 bis.

17 h. 07. Prélèvement de l'échantillon C.	
Taux de sucre dans C.....	7,40
17 h. 15. Perfusion de sérum de chienne C : 3 cc. dans 40 cc. de Locke-Tyrode.	
17 h. 25. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 36. Prélèvement de l'échantillon III.	
Taux de sucre dans III.....	7,80
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	7,80 — 7,40 = + 0,40

P.-S. — Ici encore le chiffre de 0,40 est imputable aux erreurs de l'expérimentation.

EXPÉRIENCE N° 54. — 24 juillet 1939.

Sérum chienne C (hypophysectomisée).
Grenouille normale : Poids 106 grammes.

Temps	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
11 h. 20. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
11 h. 55. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
12 h. 40. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
15 h. 33. Prélèvement de l'échantillon A.	
Taux de sucre dans A.	6,20
15 h. 41. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
15 h. 52. Prélèvement de l'échantillon I.	
Taux de sucre dans I.	6,20
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	6,20 — 6,20 = + 0,00
16 h. 10. Prélèvement de l'échantillon B.	
Taux de sucre dans B.	6,20
16 h. 15. Perfusion de sérum de chienne C : 1/10 cc	
16 h. 15. Perfusion de sérum de chienne C : 1/10 cc. dans 40 cc. de Locke-Tyrode.	
16 h. 27. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 38. Prélèvement de l'échantillon II.	
Taux de sucre dans II.	4,20
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	4,20 — 6,20 = + 0,00

EXPÉRIENCE N° 54 bis.

17 h. 05. Prélèvement de l'échantillon C.	
Taux de sucre dans C.	7,40
17 h. 13. Perfusion de sérum de chienne C : 3 cc. dans 40 cc. de Locke-Tyrode.	
17 h. 23. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 34. Prélèvement de l'échantillon III.	
Taux de sucre dans III.	5,00
— Majoration obtenue dans la glycogénolyse	5 — 7,48 = + 0,00

EXPÉRIENCE N° 55. — 28 mars 1940.

Sérum de chienne C (hypophysectomisée).

<i>Temps</i>	Glucose en mmgr. % de perfusât Folin-WU		
11 h. 30. Perfusion de Locke-Tyrode pur.			
12 h. 00. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.			
12 h. 40. Perfusion de Locke-Tyrode pur.			
15 h. 35. Prélèvement de l'échantillon A.			
Taux de sucre dans A.....	5		
15 h. 45. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.			
15 h. 56. Prélèvement de l'échantillon I.			
Taux de sucre dans I.....	3,60		
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	3,60 — 5	= ± 0,00	
16 h. 14. Prélèvement de l'échantillon B.			
Taux de sucre dans B.....	5		
16 h. 22. Perfusion de sérum chienne C : 1/10 cc. dans 40 cc. de Locke Tyrode.			
16 h. 33. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.			
16 h. 44. Prélèvement de l'échantillon II.			
Taux de sucre dans II.....	4,20		
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	4,20 — 5	= ± 0,00	

EXPÉRIENCE N° 56.

Sérum S. L. Adulte normale femme 28 ans.
Grenouille normale : Poids 137 grammes.

<i>Temps</i>	Glucose en mmgr. % de perfusât Folin-WU		
17 h. 00. Prélèvement de l'échantillon C.			
Taux de sucre dans C.....	3,10		
17 h. 07. Perfusion de sérum S. L. : 1/10 cc. dans 40 cc. de L-T (adulte normale).			
17 h. 17. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.			
17 h. 28. Prélèvement de l'échantillon III.			
Taux de sucre dans III.....	5		
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	5 — 3,10	= ± 1,90	

EXPÉRIENCE N° 57. — 4 avril 1940.

Sérum chienne C (hypophysectomisée).

Temps	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU
12 h. 30. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
12 h. 40. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.	
13 h. 20. Perfusion de Locke-Tyrode pur.	
16 h. 00. Prélèvement de l'échantillon A. Taux de sucre dans A.	7,40
16 h. 09. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
16 h. 20. Prélèvement de l'échantillon I. Taux de sucre dans I.	7,80
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	$7,80 - 7,40 = + 0,40$
17 h. 00. Prélèvement de l'échantillon B. Taux de sucre dans B.	6,80
17 h. 08. Perfusion de sérum de chienne C : 0,5 cc. dans 40 cc. de Locke-Tyrode.	
17 h. 19. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
17 h. 30. Prélèvement de l'échantillon II. Taux de sucre dans II.	7,80
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	$7,80 - 6,80 = + 1,00$

EXPÉRIENCE N° 58.

Sérum I. L. : adulte normale, femme 34 ans.
Grenouille normale.

17 h. 46. Prélèvement de l'échantillon C. Taux de sucre dans C.	7,40
17 h. 54. Perfusion de sérum II. : 0,50 cc. dans 40 cc. de Locke-T. (adulte normal).	
18 h. 05. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.	
18 h. 16. Prélèvement de l'échantillon III. Taux de sucre dans III.	12
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	$12 - 7,40 = + 4,20$

P.-S. — Le chiffre de + 1 est à la limite des erreurs dues à l'expérimentation
et la réponse doit être considérée comme négative.

EXPÉRIENCE N° 59. — 7 avril 1940.

Sérum chien B (hypophysectomisé).
Grenouille normale.

<i>Temps</i>	Glucose en mmgr. % de perfusat Folin-WU	
9 h. 30. Perfusion de Locke-Tyrode pur.		
15 h. 45. Perfusion d'insuline : deux fois 0,2 unité dans 75 cc. de Locke-Tyrode.		
16 h. 25. Perfusion de Locke-Tyrode pur.		
16 h. 55. Prélèvement de l'échantillon A.		
Taux de sucre dans A.	2,20	
17 h. 12. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.		
17 h. 23. Prélèvement de l'échantillon I.		
Taux de sucre dans I.	2,20	
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	2,20 — 2,20 =	0,00
17 h. 40. Prélèvement de l'échantillon B.		
Taux de sucre dans B.	2,80	
17 h. 48. Perfusion de sérum chien B : 3 cc. dans 40 cc. de Locke-Tyrode.		
17 h. 58. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.		
18 h. 09. Prélèvement de l'échantillon II.		
Taux de sucre dans II.	1,60	
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	1,60 — 2,80 =	+ 0,00

EXPÉRIENCE N° 60.

Sérum de Ci. adulte normal. homme 39 ans.

18 h. 27. Prélèvement de l'échantillon C.		
Taux de sucre dans C.	1,60	
18 h. 35. Perfusion de sérum de Ci. : 3 cc. dans 75 cc. de Locke-Tyrode (adulte nor- mal, 39 ans).		
18 h. 45. Injection d'adrénaline : 1 millionième de mmgr.		
18 h. 56. Prélèvement de l'échantillon III.		
Taux de sucre dans III.	5	
— Majoration obtenue dans la glycogé- nolyse	5 — 1,60 =	+ 3,40

CONCLUSIONS

1. — *La polycorie glycogénique est une entité morbide clinique et biologique parfaitement définie.*

— Elle se manifeste par l'existence d'une hépatomégalie congénitale d'évolution chronique et solitaire :

— Ne s'accompagnant d'aucun signe fonctionnel d'insuffisance hépatique ou de gêne dans la circulation portale.

— Elle est associée à des troubles métaboliques et glandulaires spéciaux qui se manifestent par :

— La faim d'hydrates de carbone ;

— Une adiposité à topographie particulière.

— Le syndrome biologique qui l'accompagne est essentiellement constitué par :

— L'hypoglycémie chronique ;

— L'acétonurie ;

— L'hyperlipémie.

2. — *La polycorie glycogénique pose un problème métabolique nouveau et très vaste.*

Sa cause physiopathologique est en effet une accumulation excessive de glycogène non mobilisable dans les cellules nobles du foie. C'est ce défaut de la glycogénolyse hépatique qui est à la base de toutes les altérations métaboliques observées : hypoglycémie, acidose et perturbations lipidiques dues aux phénomènes d'interréactions et de suppléances des divers métabolismes.

— Elle est extériorisée *in vivo* par l'absence d'hyperglycémie après injection d'adrénaline.

3. — *La polycorie glycogénique présente une parenté avec un certain nombre de maladies.*

— Les *vomissements cycliques de l'enfance* dits « vomissements acétonémiques » doivent être considérés, à notre avis, comme relevant du même mécanisme physiopathologique que la polycorie glycogénique dont ils seraient une forme mineure.

— La polycorie glycogénique peut, dans certains cas évoluer vers un « *état diabétique* », d'apparition secondaire s'opposant aux hépatomégalies survenant tardivement au cours de diabètes infantiles traités par l'insuline.

— Enfin certaines *cardiomégalies isolées* de l'enfance, contenant à des degrés variables un dépôt de glycogène dans le muscle cardiaque ont été rattachées par certains à la polycorie glycogénique. Il nous semble, au contraire, qu'en dehors des cas où la surcharge cardiaque n'est qu'un épiphénomène de l'ensemble clinique et biologique, ces cardiomégalies, ne s'accompagnant d'aucun déséquilibre métabolique général doivent être rejetées hors du cadre nosologique qui nous occupe.

— La polycorie glycogénique doit être rapprochée de la *polycorie grasseuse*, comme elle maladie métabolique due à l'accumulation d'un produit physiologique dans les cellules nobles d'un parenchyme qu'il n'altère pas.

4. — Nous avons mis en évidence *dans le sérum normal de l'homme et du chien la présence d'un « Principe glycogénotrope »* qui produit en présence d'adrénaline la glycogénolyse sur le foie de grenouille en perfusion.

5. — *Ce principe est une « hormone glycogénotrope hypophysaire »* car il disparaît du sang des chiens hypophyso-prives.

6. — *Cette hormone glycogénotrope hypophysaire présente dans le sérum humain des taux variables* suivants les conditions physiologiques et certains états pathologiques. Nous nous proposons de revenir ultérieurement, grâce à des expériences plus nombreuses, sur ces faits. Ce pouvoir glycogénotrope peut être titré biologiquement grâce au couple de détection : foie de grenouille + adrénaline, en employant des

doses décroissantes de sérum et en appréciant la dose limite efficace.

7. — *Dans la polycorie glycogénique il existe une carence de cette hormone glycogénotrope hypophysaire.*

Il manque donc dans le sérum de ces enfants un principe qui provoque la glycogénolyse sur le foie de grenouille. Comme ce principe est d'origine hypophysaire et ne comporte pas plus de spécificité zoologique que les autres hormones hypophysaires, nous concluons que c'est sa déficience qui provoque l'absence de glycogénolyse dans le foie de l'enfant. Telle nous paraît être la pathogénie de la maladie glycogénique.

Paris, novembre 1940.

VU : *Le Doyen,*
BAUDOUIN

VU : *Le Président de la Thèse,*
ROBERT DEBRÉ

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Le Recteur de l'Académie de Paris
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- ADAM (A.). — Diastasebestimmung für Klinische Zweck. *Klin. Wochenschr.*, 33, 1548, 1923.
- ALBERTS (G. C.) et DIETRICH (S.). — Ökonomie der muskularbeit und intermediären Stoffwechsel. *Klin. Wochenschr.*, 11, 372, 1937.
- ALPERN (D.) et TUTKEWITSCH (L.). — Vegetatives system als Regulator der intermediären Stoffwechsels ; I Die Rolle des adrenalins beider Regulation der Kohlehydrat und Fettbestandteile des Blutes. *Biochem. Ztschr.*, 215, 319, 1929.
- ANDERSON (Ph. M.) et VICKERY (D. G. R.). — Von Gierke's glycogen accumulation disease. *Med. Journ. of Australia*, 9 juin, 753, 1934.
- ANDERSON (Ph. M.). — Glycogen accumulation disease. *Med. Journ. of Australia*. 23 mars, 362, 1935.
- ANSELMINO (K. J.) et HOFFMANN (F.). — Über einen hypophysären Regulations mechanismus im Kohlehydratstoffwechsel und seine Störung bei Diabetes Mellitus. *Klin. Wochenschr.*, 29, 1048, 1934.
- ANSELMINO (K. J.) et HOFFMANN (F.). — Über die getrennte Beeinflussbarkeit von leberglykogen und Blutketonkörper durch das Kohlehydratstoffwechselhormon und das Fettstoffwechselhormon des Hypophysenworderlappens. *Klin. Wochenschr.*, 29, 1052, 1934.
- ANSELMINO (K. J.) et HOFFMANN (F.). — Über die Beteiligung der Hypophyse an der Entstehung des menschlichen Diabetes Mellitus. *Ztschr. für Klin. Med.*, 127, 24, 1936 ; 129, 733, 1936 ; 130, 588, 1936.
- ANSELMINO (K. J.), EFFKEMANN (G.) et HOFFMANN (F.). — Wirkung des Kohlehydratstoffwechselhormons. *Ztschr. für Exper. Med.*, 97, 49, 1936.
- ANTOPOL (W.), HEILBRUNN (J.) et TOCHMANN (L.). — Enlargement of the heart due to abnormal glycogen storage. *Amer. Journ. Med. Sci.*, 1934.
- BACHMAN (C.) et TOBY (G.). — The responses of normal and hypophysectomized rabbits to adrenaline. *Journ. of Physiol.*, 87, 1, 1936.
- BALL (H. A.), SAMUELS (L. T.) et SCOTT (H. F.). — Effect of cortical extract on glucose tolerance of adrenalectomized and hypophysectomized rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 35, 663, 1937.
- BAREILLIER (G.) et GAJING (G.). — Contribution à l'étude histologique et chimique en glycogène des foies de chien perfusés. *Ann. anat. path. et anat. norm. med. chir.*, 15, 426, 1938.
- BAREILLIER-FOUCHE (G.). — Variations de la glycémie au cours de la perfusion du foie. *Thèse Med.*, Paris, 1939.
- BARNES (B. O.) et REGAN (J. F.). — The relation of the anterior pituitary to carbohydrate metabolism. *Endocrinology*, 17, 522, 1933.
- BARRENSCHEEN (H. K.) et EISLER (A.). — Beiträge zum Problem des Blutzuckers. *Biochem. Ztsch.*, 177, 27, 1926.
- BARRENSCHEEN (H. K.), DOLESCHALL (F.) et POPPER (L.). — Beiträge zum Problem des Blutzuckers. *Biochem. Ztsch.*, 177, 39, 50 ; 67, 76, 1926.

- BARRENSCHEEN (H. K.) et BERGER (R.). — Beiträge zum Problem des Blutzuckers. *Biochem. Ztsch.*, 177, 81, 1926.
- BEAZELL (J. M.). — Ketosis in normal and Eck fistula dogs. *Amer. Journ. of Physiol.*, 113, 10, 1935.
- BELLINGHAM SMITH (E.) et O'FLYNN (E.). — Familial hepatomegaly of uncertain pathology. *Lancet*, 11 février, 297, 1933.
- BENARD (H.). — Le glucose et sa dégradation. Diabète pancréatique. Problèmes actuels de Biologie générale et de Pathologie expérimentale. Paris, 1939 (Masson, Ed.).
- BENDIX (E.) et WOHLGEMUTH (J.). — Über reindarstellung des Glykogens. *Pfl. Arch.*, 80, 238, 1900.
- BENNETT (L. L.). — The intervention of pituitary and adrenal in the control of carbohydrate levels in the rat. *Endocrinology*, 22, 193, 1938.
- BERNARD (Cl.) et BARRESWILL (C.). — De la présence du sucre dans le foie. *C. R. Ac. Sci.*, 27, 514, 1848.
- BERNARD (Cl.). — Sur le mécanisme de la formation du sucre dans le foie. *C. R. Ac. Sci.*, 41, 461, 1855.
- BERNARD (Cl.). — Sur le mécanisme physiologique de la formation du sucre dans le foie. *C. R. Ac. Sci.*, 44, 578, 1857.
- BERNARD (Cl.). — Remarques sur la formation de la matière glycogène du foie. *C. R. Ac. Sci.*, 44, 1325, 1857.
- BERNARD (Cl.). — Sur une nouvelle fonction du placenta. *C. R. Ac. Sci.*, 48, 77, 1859.
- BERNARD (Cl.). — De la matière glycogène comme condition de développement de certains tissus chez le fœtus avant l'apparition de la fonction glycogénique du foie. *C. R. Ac. Sci.*, 48, 673, 1859.
- BERNARD (Cl.). — Critique expérimentale sur la formation du sucre dans le foie. *C. R. Ac. Sci.*, 85, 519, 1877.
- BERNARD (Cl.). — Leçons sur le diabète, 1877.
- BEST (C. H.). — The role of the liver in the metabolism of carbohydrate and fat. *Lancet*, juin, 1155, 1216, 1274, 1934.
- BEST (C. H.). — Glandular physiology and therapy. The internal secretion of the pancreas. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 105, 270, 1935.
- BEUMER (H.) et LOESCHKE (A.). — Zum Stoffwechsel beider Glykogenspeicherkrankheit. *Klin. Wochenschr.*, 11, 1824, 1932.
- BEUMER (H.) et LOESCHKE (A.). — Zum Stoffwechsel und zur differential diagnose der Glykogenspeicherkrankheit. *Munch. Med. Wochenschr.*, 80, 377, 1933.
- BEUMER (H.). — Die Glykogenspeicherkrankheit. Klin. Fortbild, Neue Deutsche Klinik. *Ergänzungsland*, 1, 327, 1933.
- BEUMER (H.). — Über den cholesterinestoffwechsel bei der Glykogen-Speicher Krankheit. *Munch. Med. Wochenschr.*, 84, 1007, 1937.
- BEUMER (H.). — Demonstration eines falles von Glykogenspeicherkrankheit. *Klin. Wochenschr.*, 654, 1937.
- BEUMER (H.). — Glykogenspeicherkrankheit Klinischesreferat. *Verh. Ges. Verd-gskrrkh.*, 188, 1939.
- BIASOTTI (A.). — Insuffisance hypophysaire et intolérance au glucose. *C. R. Soc. Biol.*, 117, 54, 1934.
- BIEDERMANN (H.). — Zur problematik der Stoffwechselvorgange beim Kindlichen acetönamischen Erbrechen. *Ztschr. f. Kinderh.*, 55, 602, 1933.
- BIEDERMANN (H.) et HERTZ (W.). — Zur Glykogenspeichkrankheit. *Ztschr. f. Kinderh.*, 56, 170, 1934.

- BOLLMANN (J. L.) et MANN (F. C.). — The physiology of the liver. *Amer. Journ. of Physiol.*, 96, 683, 1931.
- BOYD (G. L.). — Blood cholesterol in diabetes. *Amer. Journ. dis. Child.*, 38, 497, 1929.
- BRAIER (B.). — Influence de l'adrénaline sur le métabolisme azoté et la glycémie des chiens hypophysectomisés. *C. R. Soc. Biol.*, 108, 491, 1931.
- BRENTANO (C.). — Untersuchungen über die Entstehung der Kréatinurie. *Arch. Exp. Path. u. Pharmak.*, 155, 21, 1930 ; 156, 163, 1931.
- BRIDGE (E. M.) et BRIDGES (E. M.). — The relation of glycogen to water storage in the liver. *Journ. Biol. Chem.*, 93, 181, 1931.
- BRITTON (S. W.) et SILVETTE (H.). — Effects of the cortical extracts on the carbohydrate metabolism in animals. *Amer. Journ. Physiol.*, 100, 693, 1932.
- BRITTON (S. W.) et SILVETTE (H.). — On the fonction of the adrenal cortex. *Amer. Journ. Physiol.*, 107, 190, 1934.
- BROCARD (H.). — Physiopathologie de l'innervation hépatique. Les hépatites expérimentales d'origine sympathique. *Thèse Méd.*, Paris, 1937.
- BURCKARD (E.) et KAYSER (Ch.). — Régulation neuro-hormonale du métabolisme des glucides, lipides, protides. Actualités scientifiques et industrielles. *Rubrique Nutrition*, n° 625 (Hermann, Ed.).
- BIEDERMANN (H.) et HERTZ (W.). — Die Werwertungs möglichkeit genosenen Zuckers bei Glykogenspeicherkrankheit. *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.*, 176, 267, 1934.
- BIEDERMANN (H.) et HERTZ (W.). — Der Einfluss von Adrenalin und Insulin auf den Kohlhychatsstoffwechsel bei Glykogenspeicherkrankheit. *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.*, 176, 272, 1934.
- BIERRY (H.) et GUZEWSKA (Z.). — Effets de l'injection de l'adrénaline sur les animaux décapsulés. *C. R. Soc. Biol.*, 58, 203, 1906.
- BISCHOFF (G.). — Zum Klinischen bild der Glykogenspeicherungskrankheit. *Ztschr. f. Kinderh.*, 52, 722, 1932.
- BJORUM (P.). — The occurence of fatty livers in families. *Acta Paediatrica*, 6, 225 1926.
- BODO (R. G.) et NEUWIRTH (J.). — Relation between insulin and glycogen of the liver. *Journ. Biol. Chem.*, 25, 92, 1931.
- BOLLMANN (J. L.), MANN (F. C.) et WILHELMY (C. M.). — The origin of glucose liberated by epinephrine in depancréatized animals. *Journ. Biol. Chem.*, 93, 1931.
- BURGER (M.) et HABS (H.). — Über störungen der Cholesterin und Fett resorption bei Lebercirrhose. *Klin. Woschr.*, 6, 2125, 1927.
- BURGER (M.). — Insulin und Glukagon in ihren beziehungen zum diabetes. *Klin. Woschr.*, 11, 361, 1937.
- BURGHARD (E.) et PAFFRATH (H.). — Untersuchungen über den Glykogengehalt der Leber *Ztschr. Kinderh.*, 45, 68, 78, 1928.
- BUTTS (J. S.) et DEUEL (H. S.). — Sexual variation in starvation ketosis. *Journ. Biol. Chem.*, 100, 415, 1933.
- CAHN (Th.) et HOUGET (J.). — Le rôle de l'acide créatine phosphorique dans la contraction musculaire. *C. R. Soc. Biol.*, 109, 1355, 1932.
- CAHN (Th.) et HOUGET (J.). — Le transport des lipides dans l'organisme animal. *C. R. Ac. Sci.*, 201, 166, 1935.
- CAHN (Th.) et HOUGET (J.). — Utilisation des glucides dans le diabète expérimental. *C. R. Ac. Sci.*, 203, 130, 1936.
- CAHN (Th.) et HOUGET (J.). — Glucides. Actualités Scientifiques et Industrielles *Rubrique Physiologie*, n° 594, 1937 (Hermann Ed.).

- CAHN (Th.) et HOUGET (J.). — Étude du métabolisme dans le diabète expérimental. *Ann. Physiol. et Phys. Chim. Biol.*, 4, 734, 1938.
- CAMPBELL (W. R.). — The quantitative administration of, dihydroxyacétone. *Journ. Biol. Chem.*, 67, 59, 1926.
- CAMPBELL (W. R.) et MALTBY (E. J.). — On the significance of respiratory quotients after administration of certain carbohydrates. *Journ. Clin. Inv.*, 6, 303, 1928.
- CAMUS et ROUSSY (G.). — Hypophysectomie et glycosurie expérimentale. *C.R. Soc. Biol.*, 73, 299, 1914.
- CANDRALL (L. A.) et CHERRY (I. S.). — Effect of insulin and glycine on hépatic carbohydrate metabolism in unanesthetized normal hypophysectomized and adrenal denervated dogs. *Amer. Journ. Physiol.*, 119, Proc. 291, 1937.
- CAPPENBERG (H.). — Über das Vorkommen und den Nachweis von Glykogen als normalen und pathologischem Harnbestandteil. *Arch. Pharmaz.*, 269, 164, 1931.
- CAPPENBERG (H.). — Neue Versuche über den Nachweis und die Bestimmung von Gykogen als Harnbestandteil. *Arch. Pharmaz.*, 272, 559, 1934.
- CARRINGTON (G. L.) et KRUMBHAAR (E. B.). — So called idiopathic cardiac hypertrophy in infancy. *Amer. Journ. dis. child.*, 27, 449, 1924.
- CATHCART (R. P.) et MARKOWITZ (J.). — The influence of various sugars on the respiratory quotient. *Journ. of Physiol.*, 63, 309, 1927.
- CHABANIER (H.), LOBO O'NEILL (C.). — Valeur pratique de la cure riche en hydrates de carbone et pauvre en graisses dans le traitement du diabète sucré. *Pr. Méd.*, 51, 1042, 1934.
- CHAIKOFF (I. L.), REICHERT (F. L.), READ (L. S.), MATHES (M. E.). — The influence of epinephrine on blood sugar, lactic acid, acid inorganic phosphorus of completely hypophysectomized dogs. *Amer. Journ. Physiol.*, 113, 306, 1935.
- CHAIKOFF (I. L.), HOLTOM (C. F.), REICHERT (F. L.). — The glycogen content of liver and muscle in the completely hypophysectomized dogs. *Amer. Journ. Physiol.*, 114, 468, 1936.
- CHAIKOFF (I. L.), GIBBS (G. E.), HOLTOM (C. F.), REICHERT (F. L.). — The lipid metabolism of the hypophysectomized-depancrétized dog. *Amer. Journ. Physiol.*, 116, 543, 1936.
- CHAMBERS (W. H.), SWEET (J. E.) et CHANDLER (J. P.). — Carbohydrate metabolism in the hypophysectomized dog. *Amer. Journ. Physiol.*, 113, 26, 1935.
- CHAMBERS (W. H.), SWEET (J. E.) et CHANDLER (J. P.). — Carbohydrate metabolism in the hypophysectomized depancrétized dog. *Amer. Journ. Physiol.*, 119, 286, 1936.
- CHANG (J.). — The influence of adrenalin on cardiac glycogen. *Quat. Journ. Exp. Physiol.*, 119, 1, 1937.
- CHEVALLIER (P.). — Le diabète par lésion de la base du cerveau et les problèmes connexes. *Soc. Méd. Hôp. Paris.*, 40, 789, 1916.
- CHIANCA (L.). — Influenza degli estratti dell'ipofisi anteriore sulla funzione glycogenica del fagato. *Folio Med.*, 18, 161, 1932.
- CLARK (G. A.). — Origin of glucose in hyperglycemia induced by pituitrin. *Amer. Journ. Physiol.*, 64, 324, 1928.
- COLETTI (C. J.). — Epinephrin and the blood sugar level. *Amer. Journ. Physiol.*, 119, 1, 1937.
- COLLIN (R.). — Le neurocrinie hypophysaire. *Rev. Franç. Endocrin.*, 31, 213, 1925.
- COLWELL (A. R.). — Relation of hypophysis to diabetes mellitus. *Medicine*, 6, 1, 1927.

- COLWELL (A. R.). — Suppression of glucose combustion by epinephrine administration. *Endocrinology*, 15, 25, 1931.
- COMBY (J.). — La maladie glycogénique. *Arch. Med. Enf.*, 37, 482, 1934.
- COMBY (J.). — La maladie glycogénique du foie (Discussion Debré R. et Grenet H.). *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 25 juin, 1041, 1934.
- COPE (O.), MARKS (H. P.). — Further experiments on the relation of the pituitary gland to the action of insulin and adrenalin. *Journ. of Physiol.*, 83, 157, 1934.
- COPE (O. E.) et MARKS (H. P.). — Adrenalin an the blood lactic acid level in hypophysectomized rabbits. *Journ. of Physiol.*, 88, 417, 1937.
- COPE (O.). — The relation of the pituitary to liver glycogen production and utilisation. *Journ. of Physiol.*, 88, 401, 1937.
- COREY (E. L.). — Fetal carbohydrate metabolism following adrenalectomy insulin and glucose. *Amer. Journ. Physiol.*, 113, 450, 1935.
- COREY (E. L.) et BRITTON (S. W.). — Carbohydrate metabolism of hypophysectomized-adrenalectomized rats. *Amer. Journ. Phys.*, 118, 15, 1937.
- CORI (C. F.) et CORI (G. T.). — The fate of sugar in the animal body. II. The relation between sugar oxydation and glycogen formation in normal and insulinized rats during absorption of glucose. *Journ. Biol. Chem.*, 70, 556, 1926.
- CORI (C. F.). — Insulin and liver glycogen. *Journ. of Pharmacol. and exper. Therapy*, 25, 1, 1925.
- CORI (C. F.) et CORI (G. T.). — Fate of blood sugar in animal body ; sugar oxydation and glycogen formation in normal and insulinized rats during absorption of fructose. *Journ. Biol. Chem.*, 73, 555, 1927.
- CORI (C. F.) et CORI (G. T.). — The mechanism of epinephrine action. I. The influence of epinephrine on the carbohydrate metabolism of fasting rats, with note on the formation of carbohydrate. *Journ. Biol. Chem.*, 79, 309, 1928.
- CORI (C. F.) et CORI (G. T.). — Effect of epinephrine on arterial and venous blood sugar in men. *Journ. Biol. Chem.*, 84, 682, 1929.
- CORI (C. E.) et CORI (G. T.). — Die Kohlekydrat bilan an der hungernden Ratte nach insulin und Adrenalin injektionen. *Biochem. Ztschr.*, 206, 39, 1929.
- CORI (C. F.) et CORI (G. T.). — Influence of epinephrine on lactic production and blood sugar utilization. *Journ. Biol. Chem.*, 84, 699, 1929.
- CORI (C. F.). — Mammalian carbohydrate metabolism. *Physiol. Reviews*, 11, 143, 1931.
- CORI (C. F.) et BUCHWALD (A.). — Calorigenic action of epinephrine in frogs before and after hepatectomy. *Journ. Biol. Chem.*, 92, 367, 1931.
- CORKILL (A. B.), MARKS (H. P.) et WHITE (W. E.). — Relation of the pituitary gland to the action of insulin and adrenalin. *Journ. of Physiol.*, 80, 193, 1933.
- CORKILL (A. B.), MARKS (H. P.), SOSKIN (S.). — The effects of sympathetic stimulation and of adrenalin on muscle glycogen. *Journ. of Physiol.*, 83, 26, 1934.
- CORKILL (A. B.), MARKS (H. P.) et JOHNSON (K.). — Certain aspects of Ketosis and acidosis. *Med. Journ. of Australia*, 1, 923, 1938.
- CORNIL (L.), OLMER (D), DUNAN (J.), VAGUE (J.). — Les hypercréatinémies. *Pr. Méd.*, 36, 713, 1938.
- COWLEY (R. J.). — The hypoglycémic action of the hypophysectomized dog's blood. *Journ. of Pharmacol.*, 43, 287, 1931.
- CREVELD (S. Van). — Carbohydrate metabolism of premature infants. *Amer. Journ. Dis. Child.*, 38, 912, 1929.
- CREVELD (S. Van). — Chronische hepatogene Hypöglykämie in Kindesalter. *Ztsch. f. Kinderheilk*, 52, 299, 1932.

- CREVELD (S. Van). — Über die Rolle des Glykogens bei der Entstehung organ-vergösserun. *Klin. Wochenscher.*, 12, 529, 1933.
- CREVELD (S. Van). — Investigations on glycogen disease. *Acta Brevia Neel.*, 3, 77, 1933.
- CREVELD (S. Van). — Disturbance in glycogen metabolism in childhood 3^e Congrès Intern. *Pediat. Acta Pediatr.*, 16, 162, 1933.
- CREVELD (S. Van) et LINDE (H. M. Van der). — Cardiomegalia glycogenica. *Nederl. Tydschrift voor Geneeskunde*, n° 51, 6000, 1937.
- CREVELD (S. Van). — Glycogen disease. *Medecine*, 18, n° 1, 1939.
- CUSHING. — Pituitary bod and its disorders. Lippincott. Philadelphia 1912.
- DAGGS (R. G.) et EATON (A. C.). — Metabolic studies in partially hypophysectomized dogs. *Amer. Journ. Physiol.*, 106, 299, 1933.
- DAMBROSI (R. G.). — Resynthèse du glycogène musculaire chez le crapaud hypophysoprive. *C. R. Soc. Biol.*, 125, 539, 1937.
- DAOUD (K. M.) et GRAHAR (H. A. F.). — The correlation between the action of insulin and adrenalin upon the muscle and liver glycogen. *Journ. of. Physiol.*, 80, 314, 1933.
- DEBRÉ (R.) et SEMELAIGNE (G.). — Stéatose hypertrophique du foie chez un nourrisson. *Pr. Méd.*, 38, 1742, 1930.
- DEBRÉ (R.), BUSSON (A.) et LHOSTE. — Hypertrophie cardiaque essentielle des nourrissons. *Soc. de Pediat.*, 17 mars, 153, 1931. *Arch. Méd. Enf.*, 35, 65, 1932.
- DEBRÉ (R.), SEMELAIGNE (G.), NACHMANSOHN et GILBRIN. — Les hépatomégalias polycoriques (Discussion Chabrol E. et Grenet H.). *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 50, 1023, 1934.
- DEBRÉ (R.), SÉE (G.) et NORMAND (E.). — La stéatose pulmonaire. *Arch. Méd. Enf.*, 38, 389, 1935.
- DEBRÉ (R.). — Les polycories. *Pr. Méd.*, 40, 801, 1935.
- DEBRÉ (R.) et SEMELAIGNE (G.). — L'hépatomégalie polycorique. *Pr. Méd.*, 43, 857, 1935.
- DEBRÉ (R.), MARIE (J.) et BERNARD (J.). — Hypertrophie cardiaque congénitale. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7 juin, n° 20, 1935.
- DEBRÉ (R.). — Accidents nerveux graves et troubles de la glyco-régulation. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 4 décembre 1936.
- DEBRÉ (R.), SEMELAIGNE (G.) et GILBRIN (E.). — L'hépatomégalie polycorique et son évolution. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 54, 590, 1938.
- DEBRÉ (R.) et SERINGE (Ph.). — Cirrhose hépatique familiale avec ictère chronique chez trois enfants d'une même fratrie. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 54, 1051, 1938.
- DEROT. — La créatinémie. *Thèse Méd.*, Paris, 1932.
- DEUEL (H. J.), GULICK (M.) et BUTTS (J. S.). — The relative antiketogenic value of glucose and galactose. *Journ. Biol. Chem.*, 23, 92, 1931.
- DEUEL (H. J.). — The respiratory metabolism following the administration of various carbohydrates. *Journ. Biol. Chem.* 75, oct., 1927.
- DUPERIÉ (R.) et MAUPETIT. — Hépatomégalie glycogénique ; coma acidotique terminal avec glycosurie. *Bull. Soc. Med. Chir. Bordeaux*, 38, 317, 1935.
- EAVES. — Changes in the pituitary after repeated injections of insulin. *Journ. of physiol.*, 62, 7, 1926.
- EAVES. — Changes in the pituitary after section of the right vagues. *Journ. of Physiol.*, 62, 1, 1926.
- ELLIS (R. W. B.). — Hyperglycemia and glycosuria in acromegaly. *Lancet*, 1, 1200, 1924.

- ELLIS (R. W. B.). — Extrême hepatomegaly in an enfant. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 27, 118, 1933.
- ELLIS (R. W. B.). — Hepatomegalia glycogenica with infantilism in two sisters. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 27, 943, 1934.
- ELLIS (R. W. B.). — Hepatomegaly in an infant (Hepatomegalia glycogenica Hypertrophic steatosis ?). *Proc. Roy. Soc. Med.*, 28, 833, 1935.
- ELLIS (R. W. B.). — Hepatomegalia glycogenica (Von Gierke's disease) associated with infantilism in three siblings. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 28, 1180, 1935.
- ELLIS (R. W. B.). — Congenital hypertrophy of heart (Cardiomegalia glycogenica) *Proc. Roy. Soc. Med.*, 28, 1330, 1935.
- ELLIS (R. W. B.) et PAYNE (W. W.). — Glycogen disease. *Quat. Journ. of Med. (New Series)*. Vol. V, n° 17, janv. 1936.
- EPSTEIN (E.). — Zur Pathologischen physiologie der phosphatid-Zellverfettung bei Niemann-Pickschen Krankheit. *Klin. Wochenschr.*, 2, 56, 1933.
- ERLIEN (F.). — Ein Fall von Glykogenspeicherkrankheit. *Klin. Wochenschr.*, 1781, 1935.
- ERBEN (F.) et KUSTER (F.). — Glykogen Speicher Krankheit. *Ztschr. f. Kinderhk.*, 58, 178, 1936.
- ESSER (M.) et SCHEIDEGGER (S.). — Glykogen Krankheit. *Schweitzer. Med. Wochenschr.*
- EXCHAQUET (L.). — Infantilisme hépatique familial. *Arch. Méd. Enf.*, 34, 657, 1931.
- EULER (von E.). — Action stimulante périphérique de l'adrénaline sur le métabolisme cellulaire. Influence antagoniste de l'ergotamine. *C. R. Soc. Biol.*, 108, 246, 1931.
- EVANS (G.). — The adrenal cortex and endogenous carbohydrate formation. *Amer. Journ. Physiol.*, 114, 297, 1936.
- FABER (V.). — Über die Glykogen Krankheit. *Frankf. Ztsch. f. Pathol.*, 47, 443, 1935.
- FANCONI (G.). — Über acetonämische Krämpfe in Kindesalter. Bedeutung der Hypoglykämie. *Jahr. f. Kinderch.*, 142, 1, 1934.
- FANCONI (G.). — Die nicht diabetischen glykosurien und Hyperglykämien des älteren Kindes. *Jahr. f. Kinderch.*, 133, 257, 1931.
- FIESSINGER (N.) et WALTER (H.). — Nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle du foie. Paris, 1934.
- FIESSINGER (N.) et BENARD (H.). — La perfusion du foie appliquée à l'étude du métabolisme hépatique. *Arch. Intern. de Pharmac. et Thérapie*, 15 fév., 398, 1935.
- FIESSINGER (N.). — Les gros foies de surcharge. *Bull. Ass. Médecins. Langue Franç. Amérique Nord.*, 1, 182, 1935.
- FIESSINGER (N.) et LAUR (C. M.). — L'hépatogramme en clinique courante. *Soc. Franc. Hémat.*, 5 nov. 1937, in « Le Sang ».
- FIESSINGER (N.) et GAULTIER (M.). — La créatinurie par surcroît. *Pr. Méd.*, 30, 569, 1938.
- FIESSINGER (N.). — Le métabolisme de la créatine en pathologie médicale. *Journ. Praticiens*, 21, 337, 1939.
- FIESSINGER (N.), BENARD (H.), HERBAIN (M.), DERMER (L.), BAREILLIER (G.). — Nouvelles recherches sur les modifications de la glycémie au cours de la perfusion du foie. *Ann. Méd.*, 1^{er} janvier, 45, 1939.
- FIGUIER (L.). — Mémoire sur l'origine du sucre contenu dans le foie. *C. R. Ac. Sci.*, 40, 228, 1855.

- FIGUIER (L.). — Deuxième mémoire à propos de la fonction glycogénique du foie. *C. R. Ac. Sci.*, 40, 674, 1855.
- FIROR (W. M.) et EADIE (G. S.). — Effect of epinephrine on normal glycogen in absence of liver and modification of opération for liver removal. *Amer. Journ. Physiol.*, 94, 615, 1930.
- FISCHER (R. E.), RUSSELL (J. A.) et CORI (C. F.). — Glycogen disappearance and carbohydrate oxydation in hypophysectomized cats. *Journ. Biol. Chem.*, 115, 627, 1936.
- FLUCK (M.), GREINER (H.) et LOEURI (O.). — Hypophysenvorderlappen und Glykogenolyse. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 177, 167, 1935. *Klin. Wochenschr.*, 24, 883, 1934.
- FOGLIA (V. G.) et MAZZOCO (P.). — Action de l'extrait antéro-hypophysaire sur la graisse hépatique et musculaire. *C. R. Soc. Biol.*, 127, 150, 1938.
- FRÜHLICH (A.), POLLAK (L.). — Über Zuckermobilisierung in der überlebenden Kaltblüterleber. *Arch. f. Exp. Path.*, 77, 265, 1914.
- GABBE (E.). — Über den Glykogenegehalt des Blutes. *Verh. physik. med. Ge. Würzburg.*, 52, 126, 1927.
- GAULTIER (M.). — La créatinurie ; exploration fonctionnelle de la fibre striée. *Thèse Méd.*, Paris, 1938.
- GEILING (E. M. K.), CAMPBELL (D.), ISHIKAWA (Y.). — Effect of insulin on hypophysectomized dogs. *Journ. Pharmacol. Exper. Therapy.*, 31, 247, 1927.
- GIERKE (E. von) — Hepatonephromegalia glycogenica. *Beitr. z. path. Anat. u. allg. Pathol.*, 82, 497, 1929.
- GIERKE (E. von). — Über Speicherungen und Speicherungskrankheiten. *Med. Klinik.*, n° 16, 1931.
- GIERKE (E. von). — Das Nierenglykogen. *Frankf. Ztschr. f. Pathol.*, 48, 533, 1935.
- GIERKE (E. von). — Über Glykogenspeicherungs krankheit. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 99, 369, 1937.
- GOLANDAS (G.). — Zur Physiologie des Blutglykogens. *Pfl. Arch.*, 236, 230, 1935.
- GOLDBLATT (M. W.). — Action of insulin in normal young rabbits. *Biochem. Journ.*, 23, 83, 1929.
- GOLDBLATT (M. W.). — Action of insulin on glycogen destruction in normal animals. *Biochem. Journ.*, 24, 1199, 1930.
- GOLDBLATT (M. W.). — Insulin and the thyroïdectomized rabbit. *Journ. of Physiol.*, 86, 46, 1936.
- GOOD (C. A.), KRAMER (H.) et SOMOGYI (M.). — The determination of glycogen. *Journ. Biol. Chem.*, 100, 485, 1933.
- GOTTSCHE (O.). — Ein Fall von hepatischen infantilismus. *Monaschr. Kinderh.*, 35, 505, 1927.
- GRENET (H.), LEVANT (R.) et MOURRUT (E.). — Hypertrophie chronique du foie (stéatose hépatique). *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 30, 398, 1932.
- GRIESBACH et BORNSTEIN. — Durch blutungsversuche an der überlebendenhundeleber. *Klin. Wochenschr.*, 3, 2266, 1923.
- GRIFFITH (J. P. C.). — Hypoglycemia and convulsions in early age. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 93, 1526, 1929.
- GRODE (J.) et LESSER (E. J.). — Über die Wirkung des diastatischen Fermentes auf das Glykogen innerhalb der Zells. *Ztschr. Biol.*, 60, 371, 1913.
- GRUZEWSKA (Z.) et FAURE FREMIET. — La localisation du glycogène dans le foie et dans les muscles des chiens nourris en vue de la production maximale. *C. R. Ac. Sci.*, 173, 454, 1921.
- GYORGI (P.) et HERTZBERG (E.). — Beitrag zum Mechanismus der glykämischen reaktion nach subkutaner Adrenalinzufuhr. *Biochem. Ztschr.*, 140, 401, 1923.

- HAMPERL (H.). — Über Störungen des Kohlehydratstoffwechsels bei cirrhotischer Leberveränderung im Kindesalter. *Ztschr. f. Kinderh.*, 46, 648, 1928.
- HARNAPP (G. O.). — Zur Klinik der Hepatomegalien mit Kohlehydratstoffwechselstörungen.
- I. — Glykogenspeicher krankheit. *Monatschr. f. Kinderh.*, 66, 169, 1936.
 - II. — Fettleber und cirrhose. *Monatschr. f. Kinderh.*, 66, 184, 1936.
 - III. — Differentialdiagnose und Pathogenese der Glykogenspeicherungs-krankheit. *Monatschr. f. Kinderh.*, 66, 194, 1936.
- HEDON (L.), LOUBATIÈRES (A.). — Dosage du glycogène dans de petits fragments de foie excisés au bistouri électrique. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 20, 1938.
- HERTZ (W.). — Der post mort. Glykogenschwund in der Leber von Menschlichen Neugeborenen und Feten. *Ztschr. f. Kinderh.*, 55, 440, 1933.
- HERTZ (W.). — Fermentuntersuchungen der Glykogenspeicher krankheit. *Klin. Wochenschr.*, 12, 1725, 1933.
- HERTZ (W.). — Stoffwechseluntersuchungen bei Glykogenspeicherkrankheit. *Ztschr. f. Kinderh.*, 55, 588, 1933.
- HERTZ (W.). — Analyse der Wuchsformen bei bisher beschriebenen Fällen von Glycogenose. *Ztschr. f. Kinderh.*, 56, 177, 1934.
- HERTZ (W.). — Glykogenspeicherkrankheit bei Kindern (Review). *Arch. f. Kinderh.*, 104, 106, 1935.
- HERTZ (W.). — Untersuchungen über das «Kohlehydrathormon» des hypophysenvorderlappens im Blut bei Glykogenspeicherkrankheit. *Ztschr. f. Kinderh.*, 57, 525, 1935.
- HERTZ (W.). — Untersuchungen über den vitalen und postmortalen Kohlehydratstoffwechsel bei Glycogenose und gestörter Schilddrüsentätigkeit. *Ztschr. f. Kinderh.*, 58, 259, 1936.
- HERTZ (W.) et JECKELN (E.). — Glykogenspeicherkrankheit unter dem Klinischen Bilde des Myxödems. *Ztschr. f. Kinderh.*, 58, 247, 1936.
- HEYMANN (W.). — Über das acetonämische Erbrechen der Kinder *Klin. Wochenschr.*, 37, 1697, 1931 ; 25, 1069, 1932.
- HILDEBRAND (K. H.). — Glykogenspeicherkrankheit und Hypophyse. *Munch. Med. Wochenschr.*, 18, 694, 1935.
- HILL (D. W.) et HOWITT (F. O.). — Insulin. Hutchinson's scientific publications. London, 1936.
- HILLIGER (G.). — Über periodisches Erbrechen mit Acetonämie. *Jahr. f. Kinderh.*, 80, 1, 1914.
- HIMSWORTH (A. P.) et SCOTT (D. M. B.). — The action of young's glycotropic factor of the anterior pituitary gland. *Journ. of Physiol.*, 92, 183, 1938.
- HIMSWORTH (A. P.) et SCOTT (D. M. B.). — Action of adrenalin in accelerating the removal of blood sugar by peripheral tissues. *Journ. of Physiol.*, 93, 159, 1938.
- HOLMBERG. — Studien über Leberamylase. *Hoppe Seyler's Ztschr.*, 134, 68, 1924.
- HOLMES (A.), COURT et BRAY (S. D.). — Hepatonephromegalia glycogenica. *Med. Journ. of Australia*, 9 juin 755, 1934.
- HOUSSAY (B. A.) et MAGENTA. — Hypophysectomie et diabète pancréatique chez les crapauds. *C. R. Soc. Biol.*, 105, 121, 1930.
- HOUSSAY (B. A.) et BIASOTTI (A.). — Le diabète pancréatique chez les chiens hypophysectomisés. *C. R. Soc. Biol.*, 105, 121, 1930.
- HOUSSAY (B. A.) et BIASOTTI (A.). — The hypophysis, carbohydrate metabolism and diabetes. *Endocrinology*, 15, 511, 1931.
- HOUSSAY (B. A.) et BIASOTTI (A.). — Hypophysectomie und Pankreas diabetes bei der Kiote. *Afl. Arch.*, 227, 239, 1931.

- HOUSSAY (B. A.). — Hypophyse et diabète. *Pr. Méd.*, 14, 237, 1931.
- HOUSSAY (B. A.) et MAZZOCO (P.). — L'adrénaline de la surrénale des chiens hypophysoprives. *C. R. Soc. Biol.*, 114, 722, 1933.
- HOUSSAY (B. A.), BIASOTTI (A.) et RIETTI (C. T.). — Action de la substance diabétogène de l'extrait antéhypophysaire dans diverses conditions physiologiques. *C. R. Soc. Biol.*, 115, 323, 1934.
- HOUSSAY (B. A.) et LOIR. — Action diabétogène de l'antéhypophyse. *C. R. Soc. Biol.*, 9 nov. 1935.
- HOUSSAY (B. A.), BIASOTTI (A.) et DAMBROSI (R. G.). — Glycogène et hypophyse. *C. R. Soc. Biol.*, 125, 542, 1937.
- IONESCO (D.), COSMULESCO (I.) et TOMESCO (M.). — Action hyperglycémiant initiale de l'insuline. *C. R. Soc. Biol.*, 3, 167, 1929.
- ISSEKUTZ (B. J.). — Beitrage zur wirkung des Insulins. *Biochem. Ztschr.*, 147, 264, 1924.
- JIRASEK (A.) et POSTRANECKY (O.). — Un cas d'adénome des îlots de Langerhans. *Pr. Méd.*, 34, 1671, 1938.
- JOHN (H. J.). — The possible relationship between acromegaly and diabetes with report of three cases. *Arch. Intern. Med.*, 47, 329, 1931.
- JOSEPHS (H.). — Spontaneous, hypoglycemia in childhood. *Amer. Journ. dis. child.*, 38, 746, 1929.
- JUNKERSDORF (P.). — Das Verhalten der leber bei der Glykogenmast. *Pfl. Arch.*, 187, 269, 1921.
- JUNKERSDORF (P.) et WITSCH (R.). — Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluss unphysiologischer Ernährung auf die Organzusammensetzung und das Stoffwechselgeschehen. *Arch. exp. Path.*, 145, 171, 1929.
- JUNKERSDORFF (P.) et MISCHNAT (H.). — Ist glykogen ein Harm bestandteil. *Ztschr. f. d. ges. exp. Med.*, 83, 711, 1932.
- JUNKERSDORFF (P.). — Glykogenspeicherung und Glykogenspeicherungs krankheit. *Klin. Wochenschr.*, 12, 899, 1933.
- KATOO (E.). — Hepatomegalia glycogenica in an infant. *Tokio. Igi. Sinsi.*, 3 mars 1937.
- KAUVAR (S. S.). — The blood ketose curve after a fat tolerance test. *Amer. Journ. Med. Sci.*, 193, 617, 1937.
- KAYSER (Ch.) et DELL (P.). — Signification des variations du quotient respiratoire. *C. R. Soc. Biol.*, 126, 698, 1937.
- KEPINOV (L.), GUILLAUMIE. — Action frénatrice exercée par l'hypophyse sur la fonction endocrine du pancréas. *C. R. Soc. Biol.*, 115, 1565, 1934.
- KEPINOV (L.). — Rôle de l'hypophyse dans l'action hyperglycémiant du sang du chien diabétique. *C. R. Soc. Biol.*, 116, 145, 1934.
- KEPINOV (L.). — L'hypophyse et ses relations fonctionnelles avec le pancréas et les surrénales, dans la régulation de la glycémie. *P. Méd.*, 81, 7 octobre 1936 ; 85, 21 octobre 1936.
- KEPINOV (L.). — Sur l'action glycogénétique de la substance hyperglycémiant accompagnant l'insuline non purifiée ou sur le mécanisme de cette action. *Cr. Soc. Biol.*, 127, 851, 1938.
- KEPINOV (L.). — Nouvelles recherches sur l'action antiglycogénolytique de l'insuline. Suppression de l'effet antiglycogénolytique de l'insuline par l'extrait antéhypophysaire. *Cr. Soc. Biol.*, 128, 331, 1938.
- KEPINOV (L.). — Système glycogénolytique hormonal : sur le mécanisme de l'action glycogénolytique de l'adrénaline et le rôle de l'hormone hypophysaire dans ce mécanisme. *Arch. Intern. Physiol.*, 46, 265, 1938.

- KEPINOV (L.). — Mécanisme de l'action antiglycogénolytique de l'insuline et propriétés glycogénotropes d'une hormone anté-hypophysaire. *Cr. Soc. Biol.*, 130, 1228, 1939.
- KEPINOV (L.). — La cause immédiate de l'inefficacité de l'adrénaline en l'absence de l'hormone glycogénétrope du lobe antérieur de l'hypophyse. *Cr. Soc. Biol.*, 131, 457, 1939.
- KEPINOV (L.). — Etude de l'influence des vitamines sur le fonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse. *Cr. Ac. Science.*, 209, 358, 1939.
- KIMMELSTIEL (P.). — Uber glycogenose *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. pathol.*, 91, 1, 1933.
- KNOEPFELMACKER (W.). — Untersuchungen über das periodische Erbrechen mit Acetonämie. *Monachst. f. Kinderh.*, 21, 241, 1921.
- KNOEPFELMACKER (W.). — Periodischen Erbrechen der Kinder mit Acetonämie. *Wien. med. Wochenschr.*, 71, 1151, 1921.
- KOSTER (S.) et GEESINK (A.). — Experimentelle Untersuchung der Hypophysenfunktion beim Hunde. *Arch. f. d. ges. Physiol.* 222, 293, 1929.
- KRAKOWER (C.). — The lipid factor in glycogen storage disease. *Journ. of Pediatrics.*, 9, 728, 1936.
- KRAMER (B.), GRAYZEL (H. G.) et SOLOMON (Ch. J.). — Chronic hypoglycemia in childhood. *Journ. of Pediatrics*, 5, 299, 1935.
- KUGEL (M. A.) et STOLOFF (E. G.). — Dilatation and hypertrophy of the heart in infants and in young children. *Amer. Journ. Dis. Child.*, 45, 828, 1933.
- KULZ (E.). — Zur Kenntnis des Glykogens. *Bei. Dtsch. Chem. Ges.*, 15, 1300, 1881.
- LA BARRE (J.). — Les variations insulino-sécrétoires au cours d'hyperglycémies intra et extrapancréatiques. *C. R. Soc. Biol.*, 106, 1244, 1931 ; 106, 1247, 1931.
- LA BARRE (J.). — Les régulations hormonales du métabolisme glucidique. Actualités scientifiques et industrielles. *Rubrique Nutrition*, n° 563, 1937 (Hermann Ed.).
- LABBÉ (M.) et LANGLOIS (S.). — Acromégalie et diabète. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 43, 229, 1919.
- LABBÉ (M.). — Diabète et infantilisme. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1235, 1934.
- LAMY (M.) et BARRILLION-LAMOTTE (S.). — Les hépatomégalias polycoriques. *Bull. Méd.*, 21, 414, 1939.
- LARUELLE (M. L.). — Système végétatif méso-diencephalique. 14^e Réunion Neurolog. Internat. Paris, juin 1934. *Rev. Neurol.*, 6, 804, 1934.
- LAWRENCE (R. D.) et HEWLETT (R. F. L.). — The effect of pituitrin and Insulin on blood Sugar, their antagonism and the mode of its action. *Brit. Med. Journ.*, 1, 998, 1925.
- LEITES (S.). — Studien über Fett und Lipöidstoffwechsels. *Biochem. Ztschr.*, 184, 273, 300, 310, 1927.
- LEITES (S.), LIFSCHITZ (L. S.) et ODINOV (A.). — Zur pathophysiologie des Fettstoffwechsels bei Lebererkrankungen. *Klin. Wochenschr.*, 14, 681, 1935.
- LE MELLETIER (J.). — Les troubles de la glycorégulation d'origine nerveuse. *Thèse Méd.*, Paris, 1937.
- LESSER (E. J.). — Raumlliche trennung von glykogen und diastase in den leberzellen. *Biochem. Ztschr.*, 119, 108, 1921.
- LESSER (E. J.). — Liver Diastase. *Biochem. Journ.*, 140, 435, 1923.
- LESSER (E. J.). — Untersuchungen über. Diastase secretion. *Biochem Ztschr.*, 184, 125, 1927.
- LHERMITTE (J.) et TRELLES (J. O.). — Physiologie et physiopathologie du corps strié et des formations sous-thalamiques. *Encéphal.*, 27, 235, 1932.

- LHERMITTE (J.). — Les syndromes anatomo-cliniques dépendant de l'appareil végétatif hypo-thalamique. *Rap. Rev. Neurol.*, 55, 1934.
- LINDSAY (L. M.), ROSS (A.) et WIGGLESWORTH (F. W.). — Von Gierke's glycogen disease. *Ann. Intern. med.*, 9, 274, 1935.
- LINNEWEH (F. R.). — Zur Pathogenese der Klycogenkrankheit. *Monatschr. f. Kinderh.*, 70, 238, 1927.
- LINNEWEH (F. R.). — Zur differentialdiagnose Kinderlicher lebertumoren. *Monatschr. f. Kinderh.*, 67, 422, 1936 ; *Klin. Wochenschr.*, 1379, 1936.
- LOEPER (M.) et LEMAIRE (A.). — Les réserves glycogéniques du cœur. *C. R. Soc. Biol.*, 103, 209, 1930.
- LOEPER (M.), LEMAIRE (A.) et TONNET (J.). — L'amylase du cœur. *C. R. Soc. Biol.*, 103, 211, 1930.
- LOESCHKE (A.). — Zür Klinik der Glikogen Speiclierungskrankheit. *Ztschr. f. Kinderh.*, 53, 553, 1932.
- LOESCHKE (A.). — Neuere untersuchungen über die Ursache der Glykogen Speicherungskrankheit. *Dtsch. Ztschr. f. verd. und stoffwech. Krankh.*, 1, 204, 1939.
- LONG (C. N. H.) et LUKENS (F. D. W.). — Observations upon hypophysectomized Depancreatized Cats. *Prof. of Soc. Exp. Biol. and Med.*, 32, 326, 1934.
- LONG (C. N. H.) et LUKENS (F. D. W.). — Observations on a dog maintained for five weeks without adrenals or pancreas. *Proc. of the Soc. of Exp. Biol. and Med.*
- LONG (C. N. H.) et LUKENS (F. D. W.). — Effect of adrenalectomy and hypophysectomy upon Diabetes in the cat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 32, 743, 1935.
- LOUBATIÈRES (A.). — Insuline et fonction glycogénique du foie. *Thèse Méd.*, Montpellier 1938.
- LUCKE (H.) et KINDLER. — Die Virkung von Hypophysenvorderlappen preparaten auf das Wachstum. *Ztschr. Exp. Med.*, 86, 130, 1933.
- LUCKE (H.) et HUCKEL. — Experimentelle untersuchuneren zur Frage der Wachstumwirkung von Hypophysenvorderlappextrakten. *Arch. Exp. Path.*, 169, 290, 1933.
- LUCKE (H.). — Hypophysenvorderlappen und Kohlehydratstoffwechsel. *Ergb. der. Innerren Med.*, 46, 102, 1934.
- MAGISTRIS (M.). — Das Stoffwechselhormone des hypophysenvorderlappen. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 46, 908, 1933.
- MANSSENS (B. L.). — Idiopatische hypertrophia vaer hat hart, diffuse rhabdo. myomatose en glycogen ziekte. *Maandschr v. Kindergeneesk*, 6, 246, 1937.
- MARKS (H. P.). — Relation of the pituitary gland to the mobilization of muscle glycogen. *Journ. Physiol.*, 86, 38 Pr., 1936.
- MARKS (H. P.). — The influence of anterior pituitary extracts injected either with or without insulin, on the glycogen contained in the livers of fasting young rabbits. *Journ. Physiol.*, 93, 61, 1938.
- MARKS (H. P.). — The influence of the pituitary gland (anterior) on the peripheral action of insulin. *Journ. Physiol.*, 87, 15 Proc., 1936.
- MARIO (A.) et GUALTIERO (B.). — La Mallatia glycogenica. *Policlinico Infantile*, 13, 1935. (Revue).
- MAURIAC (P.). — Gros ventre, hépatomégalie, troubles de la croissance chez les enfants diabétiques traités depuis plusieurs années par l'insuline. *Gaz. hebdo. Soc. Méd. Bordeaux*, 29 juin 1930.
- MAURIAC (P.). — Hépatomégalie de l'enfance avec troubles de la croissance et du métabolisme des glucides. *Paris Méd.*, 2, 525, 1934.
- MAZZEO (A.). — Sulla malattia glycogenica (revue). *La Pediatria*, 42, 651, 1934.

- MORHARDT (P. E.). — Thésaurismoses, lipoidoses et glycogénoses. *Pr. Méd.*, 4, 68, 1934.
- MOURIQUAND (G.) et CHARLEUX (G.). — Résultats éloignés et évolution du diabète infantile traité par l'insuline. *Journ. Med. Lyon*, 12, 103, 1931.
- NAISH (A. E.) et GUMPERT (T. E.). — Von Gierke's disease associated with amyloporrhoea. *Brit. Med. Journ.*, 22 fév. 360, 1936. *Quaterl. Journ. Méd. New Series*, 5 oct. 1935.
- NAUNYN (B.). — Beitrage zur lehre von Diabetes Mellius. *Arch. Exp. Path.*, 3, 85, 1873.
- NEUTEBOOM (J. J.). — Bytrage tot de Kennis der hepatomegalia glycogenica. *Thesis Utrecht*, 1937.
- NEUTEBOOM (J. J.). — Zur Kenntnis der Glykogenkrankheit. *Klin. Wochenschr.*, 17, 1437, 1938.
- NITZESCU (I. I.) et BENETATO (M.). — Hypophysine et glyconeogenée. *C. R. Soc. Biol.*, 98, 58, 1928.
- NITZESCU (I. I.) et RAMNEANTU (P.). — Sur le mécanisme de l'hyperglycémie hypophysaire. *C. R. Soc. biol.*, 97, 1105, 1927.
- NITZESCU (I. I.) et GONTZEA (I.). — Wachstumshormon und Kreatinurie. *Klin. Wochenschr.*, 825, 1937.
- NOBÉCOURT (P.), DUCAS (P.) et LAROCHE. — Développement d'une hépatomégalie avec retard de la croissance staturale chez une fille de cinq ans traitée depuis 3 ans par l'insuline. Discussions des rapports et communicat. du IX. *Congrès de Pédiatrie*, p. 53. Bordeaux, 1936.
- NYSTOWSKI (E. M.). — Ultra centrifugal studies of compounds of proteins with polysaccharides Compounds between proteins and glycogen. *Biochem. Journ.*, 31, 710, 1937.
- PARHON (C. I.). — Le foie et les glandes endocrines. *Congrès Internat. Insuffis. hépatique Vichy*, p. 151, 1937.
- PARNASS (J. K.) et WAGNER (R.). — Beobachtungen über Zuckerneubildung. *Biochem. Ztschr.*, 127, 55, 1922.
- PAULI (W.). — Zwei Fällen von angeborenen diffusen Rhabdomyomatose des Herzens bei Geschwistern. *Monatschr. f. Kindech.*, 66, 22, 1936.
- PAYY (F. M.). — On hepatic glycogenesis. *Journ. physiol.*, 22, 331, 1897.
- PFAUNDLER (M.). — Hepatischen Infantilismus. *Ztschr. Kinderh.*, 41, 78, 1926.
- PFLUGER (E.). — Glykogen. *Pfl. Arch. J.*, 96, 1, 1903.
- PFLUGER (E.). — Über den Glykogengehalt der Fötalen leber. *Pfl. Arch.*, 95, 19, 1903.
- PICK (E. P.) et WAGNER (R.). — Über die hormonale Wirkung der Leber auf die Diurese. *Wien. Med. Wochenschr.*, 1, 695, 1923.
- POLLAK (L.). — Physiologie und Pathologie der Blutzuckerregulatoim. *Erg. Jrn. Med.*, 23, 337, 1923.
- POLLAK (L.). — Der Mechanismus der Insulinwirkung. *Klin. Wochenschr.*, 25, 887, 1937.
- POPA (Gr.) et FIELDING (U.). — The vascular link between the pituitary and the hypothalamus. *Lancet*, 238, 1930.
- POPA (Gr.) et FIELDING (U.). — Studies on hypophysis and its relations. *Acad. Romana*, Sec. III, 7, 10, 1935.
- POPA (Gr.). — Les vaisseaux portes hypophysaires. *Revue franç. Endocrinol.*, 15, 122, 1937.
- POPA (Gr.). — Le drainage de l'hypephyse vers l'hypothalamus. *Pr. med.*, 34, 663, 1938.

- POMPE (J. C.). — Hypertrophie idiopathique du cœur. *Ann. Anat. pathol.*, 10, 1, 1933.
- POMPE (J. C.). — Cardiomegalia glycogenica. *Diss. Amsterdam*, 1936.
- POPPER (H.) et WOSAKEK (O.). — Zur Kenntnis des Glykogengehaltes der Leichenleber. *Virchow's Arch.*, 279, 319, 1931.
- PRIESEL (R.) et WAGNER (R.). — Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung im Kindesalter Leipzig. *Geog. Thienne*, 1932.
- PRZYLECKI (S. J.), GEDROYC (W.) et SYM (E. A.). — Structure and enzyme reactions. *Biochem. Journ.*, 22, 8, 11, 1928 ; 22, 34, 1928.
- PUTSCHAR (W.). — Über angeborene Glykogenspeicherkrankheit des Herzens « Thesaurismosis glycogenica » (Von Gierke). *Beitr. z. path. Anat. u. z. Allg. Pathol.*, 90, 222, 1932.
- RALLE (E. P.). — Acromegaly with diabetes mellitus and xanthoma diabeticorum ; report of case. *Arch. Intern. Med.*, 47, 329, 1931.
- RATHERY (F.), GILBERT (S.) et LAURENT (Y.). — Les variations tardives du glycogène hépatique et musculaire chez le chien normal sous l'influence d'injections répétées d'insuline. *Pr. Méd.*, 894, 1930.
- RATHERY (F.), GILBERT (S.) et LAURENT (Y.). — Les variations tardives du glycogène hépatique et musculaire chez le chien dépancréatisé sous l'influence d'injections répétées d'insuline. *Pr. Méd.*, 1065, 1930.
- RATHERY (F.), GILBERT (S.) et LAURENT (Y.). — Etudes sur la glycogénèse. *Bull. soc. Chimie biol.*, 14, 327, 1932.
- RATHERY (D.), et TRAVERSE (F. M. de). — Glycogène hépatique et glycémies après la mort. *C. R. Soc. Biol.*, 128, 737, 1938.
- RATHERY (D.), et TRAVERSE (F. M. de). — Etudes sur la glycogénèse. *Bull. Soc. chimie biol.*, 21, 978, 1939.
- RAUH (L.) et ZELSON (C.). — Disturbance in glycogen metabolism with hepatomegaly. *Ann. Journ. Dis. Child.*, 47, 808, 1934.
- REID (Ch.). — The sugar utilization of hypophysectomized depancreatized cats. *Journ. Physiol.*, 89, 322, 1937.
- ROBOZ (P.). — Wasserstoffwechsel und innere Sekretion. *Ergbn. f. d. inner. Med.*, 48, 470, 1935.
- ROHLEDER (Th.). — Über den Rhythmus der Acetonausscheidung bei einem Kind mit glykogenose. *Monatschr. f. Kinderh.*, 70, 212, 1937.
- ROSE. — The metabolism of creatine and creatinine. *Ann. Rev. Biochem.*, 2, 187, 1933.
- ROSS (A.) et LINDSAY (L. H.). — Von Gierke's disease. *Amer. Journ. Dis. Child.*, 49, 814, 1935.
- ROSSIER (A.). — Contribution à l'étude des vomissements périodiques avec acétonémie. *Thèse Méd. Paris*, 1938.
- RÖSSLE (R.). — Beitrage zur Frage der Speicherungskrankheiten. *Veph. Ges. Verdg. Krankh.*, 133, 1939.
- ROUSSY (G.) et MOSINGER (M.). — Le tubercinereum et son rôle dans les principales fonctions du métabolisme. *Ann. Méd.*, 33, 193, 1933.
- ROUSSY (G.) et MOSINGER (M.). — Rapports anatomiques et physiologiques de l'hypothalamus et de l'hypophyse. *Ann. Méd.*, 33, 301, 1933.
- ROUSSY (G.) et MOSINGER (M.). — La régulation nerveuse du fonctionnement hypophysaire. *Pr. Méd.*, 79, 1521, 1936.
- ROUSSY (G.) et MOSINGER (M.). — Physiologie de la région hypothalamo-hypophysaire in *Traité de Physiologie de Roger et Binet*, tome IV, *Les Secrétions Internes*, 2^e Edit. 1939, (Masson, Ed.).

- RUSSELL (J. A.) et BENNETT (R. L.). — Carbohydrate storage and maintenance in the hypophysectomized rat. *Amer. Journ. Physiol.*, 118, 196, 1937.
- RUSSELL (J. A.) et CORI (G. T.). — Comparison of metabolic effects of subcutaneous and intravenous epinephrine injections in normal and hypophysectomized rats. *Amer. Journ. Physiol.*, 119, 167, 1937.
- RUSSELL (J. A.). — The relation of the anterior pituitary to carbohydrate metabolism. *Physiol. Reviews*, 18, 1, 1938.
- SABRAZES (J.), RAILLY et DERVILLÉE. — Le test glycogénique sur des biopsies de foie au cours des recherches cliniques et d'expériences chez le lapin. *Rev. Mal. Foie*, 1, 5, 1938.
- SAHYUN (M.). — Determination of glycogen in tissues. *Journ. biol. chem.*, 93, 227, 1931.
- SALOMONSEN (L.). — Effects of insulin and epinephrine on blood acetone' in fasting children. *Americ. Journ. Dis. Child.*, 34, 549, 1927.
- SALOMONSEN (L.). — Periodisches Erbrechen und Ketonämie bei Kindern. *Acta Paediat.*, 9 (suppl. I), 1, 1929.
- SALOMONSEN (L.). — Untersuchungen über den glykogengehalt der Leber. *Acta Paediat.*, p. 9 (suppl. 1), 1929.
- SAMUELS (L. T.) et BALLS (H. A.). — Carbohydrate metabolism studies in hypophysectomized rats. *Endocrinology*, 21, 380, 1937.
- SCHALL (L.). — 3 Fälle von Glykogenspeicherkrankheit. *Munch. med. Wochenschr.*, 79, 2078, 1932.
- SCHARFF (I.). — Zur Diagnose und Behandlungsfähigkeit der Glykogenspeicherkrankheit. *Monatsch. f. Kinderch.*, 66, 397, 1936.
- SCHLOSS (G.). — Über acetönamisches Erbrechen beim Erwachsenen. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 168, 347, 1930.
- SCHLOSSMANN (H.). — Carbohydrate metabolism of the foetal dog under influence of insulin. *Journ. Physiol.*, 92, 219, 1938.
- SCHONDORFF (R.). — Die Maximalwert des Gesamtglykogengehaltes von Hunden. *Pfl. Arch.*, 91, 201, 1903.
- SCHONHEIMER (R.). — Über eine eigenartige Störung des Kohlehydratstoffwechsels. *Ztschr. f. physiol. chem.*, 182, 148, 1939.
- SECKEL (H.). — Über azidotisches Erbrechen beim Kind. *Munch. Med. Wochenschr.*, 29, 1227, 1927.
- SWERINGHANS (A. E.), ANCEL, SMITH (P. E.), ASCHEIM (S.) et YOUNG (F. G.). — Hypophyse Colloque Internat., 10 juin 1937. *Actualités scientifiques et industrielles*, n° 603 (Hermann, Ed.).
- SIEGMUND (H.). — Glykogenspeicherungskrankheiten Pathologisches Referat. *Verh. Ges. Verch. gs. Krkh.*, 150, 1939.
- SJOLLEMA. — Zur Blutzucker Frage-Fraktionierung der reduzierenden Substanzen in Blutfiltraten. *Bioch. Ztschr.*, 182, 453, 1927 ; 185, 355, 1927.
- SNAPPER (I.) et GRUNBAUM (A.). — Über den Abbau der β -Oxybuttersäure in der Leber. *Biochem. Ztschr.*, 181, 410, 1927.
- SNAPPER (I.) et GRUNBAUM (A.). — Über den Abbau von diacetsäure und β -oxybuttersäure in den Muskeln. *Biochem. Ztschr.*, 201, 464, 1928.
- SNAPPER (I.) et CREVELD (S. Van). — Un cas d'hypoglycémie avec acétonémie chez un enfant. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 20 juillet, 52, 1928.
- SNAPPER (I.) et CREVELD (S. Van). — Ketose und Azidose. *Zrgb. d. ges. Méd.*, 15, 1, 1930.
- SOLOMON (H. J.) et ANDERSON (Ph. M.). — A case of von Gierke's glycogen accumulation disease. *Med. Journ. of Australia*, 11 nov. 660, 1933.
- SOSKIN (S.), MIRSKY, ZIMMERMAN et CROHN. — The role of the anterior pitui-

- tary gland in pancreatic diabetes mellitus. *Amer. Journ. Physiol.*, 113, 124, 1935.
- SPRAGUE (H. B.), BLAND (E. F.) et WHITE (P. D.). — Congenital idiopathic hypertrophy of the heart. *Amer. Journ. dis. child.*, 41, 877, 1931.
- STAUB (H.) et GOLANDAS (G.). — Zur Physiologie des Blutglykogens. *Pfl. Arch.*, 236, 355, 1935.
- STEINBERG (S. J.). — Zur Frage der Assimilation der Lävulose. *Pfl. Arch.*, 217, 686, 1927.
- STROM (J.). — Kann azetonämisches Erbrechen bei Kindern. provoziert werden. *Acta Pediatr.*, 17 Sup. 1, 270, 1935.
- SUNDAL (A.). — Glykogenosis. *Acta Paediatrica*, 19, 80, 1936.
- TERRONE (E. F.), BONNET (R.) et MOUROT (F.). — Les causes de la créatinurie. *Arch. Intern. Physiol.*, 42, 381, 1936.
- THANNHAUSER (S. J.) et SCHABER (H.). — Über die Beziehungen des Gleichgewichtes cholesterine und cholesterinester im Blut und serum zur Leberfunktion. *Klin. Wochenschr.*, 5, 252, 1926.
- THOENES (F.). — Zur Frage des hepatischen Infantilismus. *Monatschr. f. Kinderh.*, 48, 515, 1930.
- UNSHLM (E.). — Die Glykogenkrankheit. *Jarhb. f. Kinderh.*, 137, 257, 1932.
- UNSHLM (E.). — Hepatogene Wachstumsstörungen Zugleich ein Beitrag zur Diagnose der Glykogenkrankheit. *Monatschr. f. Kinderh.*, 57, 448, 1933.
- UNSHLM (E.). — Über die Glykogenkrankheit. *Dtsch. med. Wochenschr.*, 17, 663, 1934.
- UNSHLM (E.). — Über das Glykogen im Blut des Menschen. *Ztschr. f. d. ges. exp. Med.*, 96, 129, 1935.
- VERKADE (P. E.), BIZAS (M.), LEE (J. van der) et WOLFF (N. H. de). — Untersuchungen über den Fettstoffwechsel I. *Ztschr. f. Physiol.*
- VERKADE (P. E.) et LEE (J. van der). — Übersetzungen über den Fettstoffwechsel II et III. *Proc. Roy. Soc. Amsterdam*, 36, 314 et 875, 1933.
- VERKADE (P. E.). — Recherches récentes sur le métabolisme des graisses. *Bul. Soc. chim. Biol.*, 18, 989, 1936.
- VERZAR (F.) et LASZT (L.). — Nebennierenrinde und Fettesrésorption. *Biochem. Ztschr.*, 278, 396, 1935.
- VIALE (G.). — Die Bedeutung der Nebennierenrinde für dem Stoffwechsel der Kohlehydrate. *Klin. Wochenschr.*, 12, 469, 1933.
- VINTILESCO (I.), IONESCO (C. M.) et MANDROI (V.). — Dosage de l'amylase dans l'urine. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 20, 953, 1938.
- WACHTEIN (M.). — Gestörter Fettstoffwechsel bei Lebererkrankungen. *Klin. Wochenschr.*, 5, 169, 1937.
- WAGNER (R.) et PARNAS (J. K.). — Über eine eigenartige Störung des Kohlehydratstoffwechsels und ihre Beziehung zum Diabetes Mellitus. *Ztschr. f. Exp. Med.*, 25, 361, 1921.
- WAGNER (R.). — Die Speicher Krankheiten (Thesaurismosen). *Ergb. der. inner Med. und Kinderh.*, 33, 586, 1937.
- WARD (H.), FEUIL, ROGOFF (J. M.), BARNES (B. O.). — Further studies on the influence of the adrenals gland on experimental diabetes. *Am. Journ. Physiol.*, 113, 41, 1935.
- WARKANY (J.). — Über störungen des Kohlehydrat stoffwechsels bei zirrotischer Leberveränderungen im Kindesalten. *Ztschr. f. Kinderh.*, 43, 305, 1927.
- WARNER (E. C.). — A case of hepatomegaly due to von Gierke's disease. *Lancet*, 20 mai 1933, 1070.

- WARNER (E. C.). — Hepatomegaly of unknown origin (probably von Gierke disease). *Proc. Roy. Soc. Med.*, 26, 1006, 1933.
- WATSON (Ph.). — Hepatomegaly Von Gierke's disease ? *Roy. Soc. Med. Section for Study Dis. Child.*, 34, 150, 1933.
- WERTHEIMER (E.). — Stoffwechselregulationen. *Pfl. Arch.*, 223, 619, 1930.
- WEYMULLER (C. A.) et SCHLOSS (O. M.). — Non Diabetic Ketosis in Children. *Amer. Journ. Dis. Child.*
- WILDER (R. M.). — A case of hepatonephromegalia glycogenica von Gierck's glycogen storage disease. *Journ. of Pediat.*, 7, 214, 1936.
- WILDER (R. M.) et BOOTHBY (W. M.). — Preliminary report on the effect of insulin on the rate of heat production its significance in regard to the calorigenic action of adrenalin. *Med. Clin. N. Amer. Philadelphia*, 7, 53, 1923.
- WILDER (R. M.), ALLAN (F. N.), POWER (M. H.) et ROBERTSON (H. E.). — Carcinoma of the islands of the pancreas Hyperinsulinism and hypoglycaemia. *Journ. Amer. Méd. Ass.*, 89, 348, 1927.
- WILDER (R. L.). — A case of hepatomephromegalia glycogenica von Giercks's-Glycogen storage disease. *Journ. of Pediat.*, 7, 214, 1935.
- WILLSTATTER (R.) et ROHDEWALD (M.). — Zustand der Zuckerspaltenden Enzyme in der Hefezell. *Ztschr. Physiol. Chem.*, 209, 38, 1932.
- WILLSTATTER (R.) et ROHDENALD (M.). — Amylase der Leukocyten. *Ztschr. Physiol. Chem.*, 203, 189, 1931 ; 221, 13, 1933.
- WILLSTATTER (R.) et ROHDEWALD (M.). — Über den Zustand des Glykogens in der Leber im Muskel und im Leukocyten. *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, 225, 103, 1934.
- WILLSTATTER (R.) et ROHDEWALD (M.). — Amylase der Leber und anderer organe. *Ztschr. Physiol. Chem.*, 229, 255, 1934.
- WILLSTATTER (R.) et ROHDEWALD (M.). — Über das glykogenolytische System der Leber und seine Beeinflussung durch Insulin und Adrenalin. *Enzymologia*, vol. 1, fasc. 4, 30 nov. 1936.
- WOHLGEMUTH (J.). — Diastase Bestimmung für Kliniske Zwecke. *Klin. Wochenschr.*, 48, 2208, 1923.
- WOLFF (R.). — Beiträge zur Morphologie und Chemie der Glykogenspeicherkrankheit. *Beitr. z. Pathol. Anat. u. z. Allg. Pathol.*, 97, 289, 1936.
- WORSTER-DROUGHT et PARKES WEBER (F.). — Hepatomegalie verbunden mit dauernder Ketonurie. *Munch. med. Wochenschr.*, 1, 756, 1933.
- WORSTER-DOUGHT (C.). — Hepatomegaly with persistent Ketonuria. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 28, 829, 1935.
- YOUNG (F. G.). — The influence of anterior pituitary extracts on the glycemic response to insulin and adrenalin in rabbits. *Journ. of Physiol.*, 89, 1317, 1936.
- YOUNG (F. G.). — Glycogen and carbohydrate metabolism. *Lancet*, 2, 36, août 1936.
- YOUNG (F. G.). — Sugar formation from fat. *Journ. Physiol.*, 87, 1936.
- YOUNG (F. G.). — The influence of glycotropic extracts on liver glycogen. *Journ. Physiol.*, 90, 20 p., 1937.
- YOUNG (F. C.). — Observations on the chemistry of muscle glycogen. *Biochem. Journ.*, 31, 711, 1937.
- YLPPO (A.). — Über amylorene Leberhypertrophie bei Kindern. *Transact. of the III^e Internat. Pediat. Cong. Acta Pediat.*, 16, 275, 1933.
- ZONDEK (B.). — Prolan in der hypophyse. *Klin. Wochenschr.*, 1, 22, 1933.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	1
Conception de la maladie	2
Observations	11
1) Jacques Beu... ..	11
2) Irène Ga... ..	24
Étiologie	34
Description clinique	37
Syndrome biologique	52
Évolution	68
Diagnostic	74
Anatomie pathologique	84
Traitement	98
Parentés morbides	102
Physio-pathologie	121
Expérimentation	159
Protocoles des perfusions de sérums humains	209
Protocoles des perfusions de sérums de chiens	247
Conclusions	261
Bibliographie	265

Imprimé par R. BUSSIÈRE
à Saint-Amand (Cher), France. — 13-12-1940.

